

UNIVERSITÉ DE LYON
FACULTÉ MIXTE DE MÉDECINE ET DE PHARMACIE DE LYON
ANNÉE 1964 — N° 669

**Les intoxications chroniques
de l'enfant
par les antipaludéens de synthèse**

A propos de deux accidents provoqués par la Chloroquine
TRAVAIL DU SERVICE DE MÉDECINE INFANTILE
(D^r GAILLARD)
CLINIQUE DE L'U.G.M.R. DE LYON

THÈSE

POUR LE DOCTORAT DE L'UNIVERSITÉ DE LYON

(Section de MÉDECINE)

*PRÉSENTÉE ET SOUTENUE PUBLIQUEMENT DEVANT LA FACULTÉ MIXTE
DE MÉDECINE ET DE PHARMACIE DE LYON*

LE 24 JUIN 1964

PAR

SILOU François

Né le 13 Mai 1923 à KIMBALA (NTOMBO) République du Congo

Digitized by the Internet Archive
in 2026

UNIVERSITÉ DE LYON
FACULTÉ MIXTE DE MÉDECINE ET DE PHARMACIE DE LYON
ANNÉE 1964 — N° 669

**Les intoxications chroniques
de l'enfant
par les antipaludéens de synthèse**

A propos de deux accidents provoqués par la Chloroquine

TRAVAIL DU SERVICE DE MÉDECINE INFANTILE

(D^r GAILLARD)

CLINIQUE DE L'U.G.M.R. DE LYON

THÈSE

POUR LE DOCTORAT DE L'UNIVERSITÉ DE LYON

(Section de MÉDECINE)

*PRÉSENTÉE ET SOUTENUE PUBLIQUEMENT DEVANT LA FACULTÉ MIXTE
DE MÉDECINE ET DE PHARMACIE DE LYON*

LE 24 JUIN 1964

PAR

SILOU François

Né le 13 Mai 1923 à KIMBALA (NTOMBO) République du Congo

FACULTE MIXTE DE MEDECINE
ET DE PHARMACIE DE LYON

PERSONNEL DE LA FACULTE

Doyens Honoraires :

- M. LEPINE J. : Membre de l'Institut.
M. HERMANN H. : Correspondant de l'Institut.

Doyen : J. -F. CIER

Assesseurs : MM. M. LEVRAT
L. REVOL

Professeurs Honoraires

- MM. COLLET, GUIART, PATEL, LEPINE, TRILLAT, MOURIQUAND,
MAZEL, GARIN, GATE, MARTIN, GABRIELLE, SANTY, DUCLOS,
GUILLEMINET, HERMANN, ROCHET.

Professeurs

- | | |
|------------------------------|--|
| MM. CIBERT | Clinique urologique. |
| PONTHUS (détaché à Beyrouth) | Physique biologique. |
| DECHAUME | Clinique neuro-psychiatrique et d'hygiène mentale. |
| CHAMBON | Chimie organique et toxicologie. |
| WERTHEIMER | Clinique chirurgicale B. |
| PAUPERT-RAVAULT | Clinique médicale B. |
| FROMENT | Clinique et prophylaxie cardio-vasculaires. |
| CROIZAT | Clinique médicale C. |
| ENSELME | Chimie biologique et médicale. |
| MALLET-GUY | Clinique chirurgicale A. |

MM.	REVOL	Pharmacie galénique.
	POLLOSSON	Clinique gynécologique.
	PIGEAUD	Clinique obstétricale.
	BOURRET	Médecine du travail.
	LEVRAT	Clinique médicale A.
	SOHIER	Hygiène et action sanitaire et sociale.
	NETIEN	Botanique et cryptogamie.
	BERTRAND	Clinique chirurgicale C.
	BADINAND	Chimie analytique pharmaceutique.
	DREVON	Pharmacie chimique et pharmacologie.
	ROCHE	Médecine légale et déontologie.
	COUDERT	Parasitologie et pathologie exotique.
	MOUNIER-KUHN	Clinique d'oto-rhino-laryngologie et d'audio-phonologie.
	PAUFIQUE	Clinique ophtalmologique.
	THIERS	Clinique de dermatologie, syphiligraphie et allergologie.
	BRUN	Clinique de pneumo-phtisiologie.
	CREYSSEL	Chaire de clinique chirurgicale orthopédique et traumatologie.
	DARGENT	Clinique carcinologique.
	GUICHARD	Anatomie pathologique.
	GIRARD Paul	Pathologie générale et expérimentale.
	LATARJET	Anatomie.
	PEYCELON	Pathologie chirurgicale.
	GIRARD Marcel	Thérapeutique.
	VACHON	Pathologie médicale.
	GALY	Physio-pathologie des voies respiratoires.
	PAPILLON	Radiologie.
	JEUNE	Clinique des maladies infectieuses.
	GONIN	Hydrologie thérapeutique, climatologie et écologie sociale.
	MONNET	Bactériologie.
	BANSSILLON	Physiologie et pathologie obstétricales.
	CHATONNET	Physiologie B.
	GUINET	Clinique endocrinologique.
	TRILLAT	Clinique de chirurgie orthopédique.
	FREIDEL	Clinique stomatologique.
	MARION Joseph	Clinique de chirurgie et d'orthopédie infantiles.
	DORCHE	Matière médicale et législation pharmaceutique.
	DUMONT Louis	Histologie et embryologie.
	PERROT	Chimie.
	CIER J. -F.	Physiologie A.
	PERRIN Jean	Thérapeutique chirurgicale et chirurgie opératoire.

MM.	MICHAUD Pierre	Clinique de chirurgie cardiaque.
	X.....	Clinique médicale infantile et hygiène du premier âge.
	X.....	Biologie médicale et pharmacodynamie.

Professeurs à titre personnel

MM.	BERGER	Physique nucléaire appliqué à la médecine.
	BERTOYE	Bactériologie.
	MANSUY	Neuro-Chirurgie.
	COLLET	Chimie générale et pharmaceutique.
	SARROUY	Clinique de pédiatrie.
	LACROIX	Hygiène et clinique des maladies des pays chauds.
	LIARAS	Clinique chirurgicale propédeutique.
	LECUIRE	Neuro-Chirurgie.
	REVOL	Médecine générale.
	GOINARD	Thérapeutique chirurgicale.
	CIER André	Pharmacie Chimique et Pharmacologie.

Professeurs sans chaire

MM.	ROMAN	Parasitologie.
	FEROLDI	Anatomie pathologique.
	MORET	Physique biologique.

Maitres de conférences agrégés titulaires

MM.	CREYSSEL Roger	Chimie biologique.
	THIVOLET	Hygiène.
	GARIN	Parasitologie.
	PINET	Electro-radiologie.
	ODDOUX	Botanique et cryptogamie.
	de SOLLIERS	Chimie analytique.
	TOLOT	Médecine du travail.
	DESPIERRES	Médecine générale.
	GUYOTAT	Neuro-psychiatrie.
	DESCOTES	Chirurgie générale.
	JOUVET	Pathologie expérimentale.
	PEYRIN	Physique biologique.
	TOMMASI	Anatomie pathologique.
	BUFFARD	Electro-radiologie.
	LEJEUNE	Médecine générale et thérapeutique.

MM.	de MOURGUES F.	Stomatologie.
	NAUSSAC	Maladies infectieuses.
	REBOUILLAT	Chirurgie générale.
	ROMAGNY	Pédiatrie.
	DELAHAYE J. P.	Médecine générale.
	DELEUZE	Anesthésiologie.
	GIRAUD	Electro-radiologie diagnostic et thérapeutique.
	MICHEL	Anesthésiologie.
	FRANCOIS	Pédiatrie et puériculture.
	MICHOULIER	Chirurgie générale.
	COLOMB	Dermatologie.
	LAMBERT	Médecine générale.
	FRIES	Médecine générale.
	GILLY	Pédiatrie.

Maitres de conférences agrégés stagiaires

MM.	DUROUX	Anatomie.
	BRETTE	Thérapeutique.
	BOUCHET	Anatomie.
	FAVRE-GILLY	Hématologie.
	GIROD	Histologie et embryologie.
	GRAS	Chimie biologique.
	MALLEIN	Chimie analytique.
	RIFFAT	Hygiène.
	FAUCON	Biologie médicale et pharmacodynamie.
	FLANDROIS	Physiologie.
	VIALLIER-RAYNARD	Bactériologie.

Agrégés en exercice

MM.	BURTHIAULT	Obstétrique.
	GIGNOUX	Oto-rhino-laryngologie.
	GUILLEMIN	Chirurgie générale.
	JAUBERT de BEAUJEU	Chirurgie générale.
	MARION Pierre	Chirurgie générale.
	PLAUCHU	Médecine générale.
	PONT	Médecine générale.
	SAUTOT	Chirurgie générale.
	TRAEGER	Médecine générale.
	VIGNON	Médecine générale.
	BONAMOUR	Ophtalmologie.
	COLIN	Médecine légale.
	de MOURGUES Georges	Chirurgie générale.

MM.	DEVIC	Médecine générale.
	DUMONT Martial	Obstétrique.
	DURAND	Urologie.
	FRANCILLON	Chirurgie générale.
	SAUBIER	Chirurgie générale.
	SCHOTT	Neuro-psychiatrie.
	ALLEGRE	Neuro-chirurgie.
	CHASSARD	Electro-radiologie.
	FAYSSE	Orthopédie.
	GAILLARD	Oto-rhino-laryngologie.
	GARDE	Médecine générale.
	HUGONNIER	Ophtalmologie.
	KALB	Pneumo-phitisiologie.
	LARBRE	Médecine générale.
	MARET	Chirurgie générale.
	MORNEX	Médecine générale.
	NORMAND	Médecine générale.
	PERRIN André	Médecine générale.
	BETHENOD	Pédiatrie et puériculture.
	DUMAS	Stomatologie.
	GARMIER	Obstétrique.
	NOEL	Médecine générale.
	ROBERT	Médecine générale.
	SCHNEPP	Orthopédie.

EXAMINATEURS DE LA THESE :

MM.	le Professeur JEUNE, Président
	le Professeur Agrégé THIVOLET
	le Professeur Agrégé LARBRE
	le Professeur Agrégé FAUCON

A LA MEMOIRE DE MES GRANDS PARENTS

A LA MEMOIRE DE MA FILLE

A LA MEMOIRE DE MES SOEURS

A LA MEMOIRE DE MES TANTES, DE MES ONCLES

A LA MEMOIRE DU COMMISSAIRE H. L. BECQUET

Il nous a tracé cette voie. Il a
été la plus grande chance de ma
vie : Il m'a toujours béni.

A la Mémoire de Mme le Dr. J. Legrand

En souvenir de l'oeuvre accom-
plie au Centre de Pédiatrie de
Kalembe-lembe, sacrifice de sa
personne.

A ma grand mère,
En témoignage de mon affection.

A ma mère et à mon père,
Je leur dédie cette thèse, témoignage de ma profonde affection et
de ma reconnaissance pour tous les sacrifices consentis en ma
faveur.

A mes soeurs, Céline et Pauline,
A mes frères, Gilbert et Noël,
Pussions-nous rester toujours tendrement unis.
Qu'ils trouvent ici l'expression de ma sympathie.

A ma femme,
Ce travail est le couronnement de nos efforts, de son soutien.

A mes enfants, Gabriel, Jacques, Françoise, Christine,
Jean-Claude, Irène-France,
Puisse ce travail leur servir de guide dans la vie et
leur donner comme idéal : La misère d'autrui.
Avec toute ma tendresse.

A mes cousins Damien Kandolo, Joseph Mbeka,
Maurice Kiafouka,
Holden Roberto,
Albert Ndele,
Leur joie sera ma plus belle ré-
compense.

A tous mes amis,

A Monsieur le Docteur E. Grégoire,
Directeur Honoraire de L'Ecole des Assis-
tants Médicaux,
A tous ses collaborateurs,
Hommage de notre profonde gratitude et
de notre respectueuse admiration.

A Monsieur le Docteur C. LAMBOTTE,
Ancien Directeur du Centre de Pédiatrie
à Léopoldville,
Professeur de Pédiatrie à l'Univer-
sité Officielle du Congo à Elisabeth-
ville,
En reconnaissance de son ensei-
gnement, de ses conseils et du sou-
tien qu'il n'a cessé de nous apporter.

A L'ORGANISATION MONDIALE DE LA SANTE,

A Son Directeur-Général, Monsieur le Docteur CANDAU

A Son Directeur-Général Adjoint, Monsieur le Docteur DOROLLE

A Son Directeur du Service des Bourses d'Etudes,
Monsieur le Docteur PETITPIERRE

A Monsieur le Docteur BELLERIVE, Consultant de l'O.M.S. au Congo.

En gage de notre profonde gratitude pour l'oeuvre accomplie.

A MONSIEUR LE MEDECIN-GENERAL J. GALIACY,

Il ne nous a pas ménagé ses encouragements et ses conseils. Qu'il trouve ici un témoignage de notre gratitude et de notre respectueuse admiration.

A MADAME BERGER,

Secrétaire Générale à l'Accueil aux Etudiants Etrangers,
et à toutes ses collaboratrices,

Nos très sincères remerciements pour toute l'aide
qu'elles nous ont apportée.

A Mademoiselle Simonet,

A Monsieur le Docteur Dagognet,

A Monsieur Dubesset,

Professeurs à la Faculté des Lettres,

En reconnaissance à leur dévouement.

A L'ARMÉE DU SALUT A LEOPOLDVILLE,

A la Commissaire P. BECQUET,

Pour tous les sacrifices, pour l'oeuvre accomplie. Que ce travail lui apporte la joie et la consolation que nous lui devons.

A la Brigadière G. BECQUET,

Il en existe peut-être d'aussi bonnes, de meilleures, point.
De tout mon coeur, de toute mon âme, je lui dédie ces
modestes pages, puisque les mots ne peuvent exprimer
assez mon affection et ma reconnaissance, pour le sens
du devoir qu'elle m'a inculqué.

A la Brigadière K. STRAHM,

A tous les Officiers et Officières, Missionnaires de l'Armée
du Salut au Congo.

A tous nos Collègues, Anciens Elèves,

A tous ceux qui ont bien voulu nous aider dans l'accomplissement de ce travail.

A Monsieur le Docteur L. GAILLARD

Ex-Chef de Clinique à la Faculté,
Chef du Service de Médecine Infantile,
Clinique de l'U.G.M.R. de Lyon,

Il nous a fait le grand honneur de nous accepter dans son service où nous avons passé un an comme Stagiaire Interne. Nous avons pu apprécier son enthousiasme pour la Pédiatrie et la haute valeur de ses qualités humaines et morales. Il a bien voulu nous confier ce travail, nous a permis de le réaliser et guidé avec bienveillance et sollicitude. Qu'il soit assuré de notre fidèle dévouement et que cette thèse soit le symbole de notre respectueuse reconnaissance.

A Mademoiselle le Docteur Delphin

A mes Collègues Internes

A toutes les Infirmières et Puéricultrices,

qui nous ont offert toute leur amicale collaboration dans la réalisation de ce travail. Nous leur en remercions bien vivement. Nous évoquerons toujours les heures de travail en commun. En gage d'amitié.

A Madame le Docteur Jambon-Genet,

qui a bien voulu nous apporter sa collaboration dans la réalisation de notre travail, nos sincères remerciements.

A notre Président de Thèse,

Monsieur le Professeur JEUNE,
Professeur de Clinique des Maladies Infectieuses
à la Faculté de Lyon,

Il a bien voulu nous accueillir dans son Service à l'Hôpital de la Croix-Rousse comme stagiaire. Nous avons apprécié la richesse et la qualité de son enseignement.

Il nous a fait le grand honneur d'accepter la présidence de cette thèse. Nous le remercions de sa bienveillance à notre égard et le prions de trouver ici, l'expression de notre respectueuse gratitude.

A notre Maître et Juge,

Monsieur le Professeur Agrégé J. Thivolet,
Médecin des Hôpitaux de Lyon,
Maître de Conférence, Agrégé d'Hygiène,

Il nous a guidé pas à pas dans nos études en ne nous ménageant ni son temps, ni ses encouragements que nous avons très bien appréciés.

Pendant les années passées auprès de lui, nous avons bénéficié de son enseignement et de ses conseils.

Nous le remercions de la sympathie qu'il nous a témoignée et l'assurons de notre profond respect et de notre profonde gratitude.

Que cette thèse soit le premier gage de notre reconnaissance.

A nos Maîtres et Juges,

Monsieur le Professeur Agrégé Larbre,
Agrégé de Médecine Générale et de Pédiatrie,

Pendant les années passées à la Faculté, nous avons bénéficié de son enseignement et de la vaste étendue de ses connaissances.

Nous le remercions de l'honneur qu'il nous a fait en acceptant de nous juger. Nous lui exprimons notre profond attachement.

Monsieur le Professeur Agrégé Faucon,
Agrégé de Biologie Médicale et de Pharmacodynamie,

Il nous a guidé au cours de nos études. Sa sympathie et ses encouragements nous ont été précieux. Il a bien voulu s'intéresser à notre travail. Qu'il veuille bien trouver ici le témoignage de notre gratitude.

A MM. le Doyen Honoraire Hermann
le Doyen Cier

A tous nos Maîtres de la Faculté de Médecine de Lyon,
des Hospices Civils

PREMIERE PARTIE

AVANT-PROPOS

I. INTRODUCTION

AVANT - PROPOS

Le développement sain de l'enfant est d'une importance capitale ; l'aptitude à vivre en harmonie avec un milieu en pleine transformation est essentielle à ce développement.

Pour atteindre ce but, il faut faire progresser l'action en faveur de la santé et du bien-être de la mère et de l'enfant. L'admission de tous les peuples au bénéfice des connaissances acquises par les sciences médicales, psychologiques et apparentées, est essentielle pour atteindre le plus haut degré de santé.

Une opinion publique éclairée et une coopération active de la part du public sont d'une importance capitale pour l'amélioration de la santé des populations.

I. INTRODUCTION

En dehors des thérapeutiques antibiotiques, hormonales et vitaminiques, les Antipaludéens, en particulier, les produits synthétiques, sont de prescription quotidienne dans les pays d'endémie palustre et, depuis quelques années, leur application s'est étendue à plusieurs autres maladies, comme en témoignent bon nombre d'indications en dermatologie, en rhumatologie et dans les collagénoses.

Tout comme en Médecine Générale, leur emploi offre au Pédiatre, un nombre sans cesse croissant d'effets dits "secondaires" qui ne sont pas toujours parfaitement connus et peuvent surprendre lorsqu'ils surviennent.

Les accidents des Antipaludéens de synthèse sont, évidemment, liés à leurs indications thérapeutiques et au groupe auquel ils appartiennent.

Après une brève étude générale de leur chimie, de leurs applications thérapeutiques et mode d'action, nous envisagerons les conditions d'apparition des accidents, leur description clinique, leur évolution et leur prophylaxie et traitement éventuel, à propos de chaque médication.

Nous terminerons cette étude par quelques conseils pratiques et une conclusion d'ensemble.

Notre but est de montrer que la multiplication des drogues nouvelles, l'extension des indications des médicaments anciens concourent à créer une branche nouvelle de la Médecine : celle des affections engendrées par la thérapeutique. Parmi les dernières-nées de ces maladies, il en est une qui nous semble particulièrement intéresser le pédiatre : c'est l'ensemble des troubles provoqués par l'absorption des Antipaludéens de synthèse.

Dans notre travail, nous envisagerons, à la lumière de deux observations personnelles, la survenue chez l'enfant, des manifestations toxiques à évolution plus ou moins prolongée, provoquées par l'administration régulière de ces médicaments, administration qui, dans ce type de troubles, est le plus souvent buccale et poursuivie pendant un minimum de plusieurs jours.

Sont ainsi exclus de notre étude, les accidents dûs aux injections locales (abcès, nécrose, paralysie dans le territoire de l'injection, crises convulsives ou anémie hémolytiques déclenchée par une seule injection) et ceux dus à l'absorption accidentelle d'une dose massive.

DEUXIEME PARTIE

II. LES ANTIPALUDEENS DE SYNTHESE

1 - HISTORIQUE

2 - DIFFERENTS TYPES - MODE D'ACTION - APPLICATIONS THERAPEUTIQUES

A. GAMETICIDES :

- a) PAMAQUINE (Préquine - Plasmoquine)
- b) RHODOQUINE

B. SCHIZONTICIDES :

- a) MEPACRINE (Quinacrine - Atébrine - Plasmoquine)
- b) PROGUANIDE (Chloriguane - Paludrine)
- c) PYRIMETHAMINE (Daraprim - Malocide)
- d) OXYCHLOROQUINE (Camoquine - Flavoquine)
- e) NIVAQUINE B (Chloroquine - Resochin)

II. LES ANTIPALUDEENS DE SYNTHÈSE

1 - HISTORIQUE

Les médicaments antipaludiques comprennent, d'une part, la Quinine découverte en 1820, grâce aux travaux de PELLETIER et CAVENTON, (mais l'écorce de l'arbre à quinquina fut utilisée 250 ans avant la découverte de l'hématozoïre par LAVERAN en 1880) ; d'autre part, des produits de synthèse appartenant à différentes séries chimiques et se distinguant, par les modalités de leurs effets sur l'hématozoïre.

Les premiers essais de préparations synthétiques de dérivés antipaludiques ont eu la Quinine comme point de départ. On prépara des dérivés d'hydrogénation ; la saturation de la double liaison du groupe vinyle fournit la méthyl-hydrocupréine ; la déméthylation donna l'hydrocupréine, dont l'éther éthylique est l'optoquine, le dérivé iso-amyl, est l'eucupine et le dérivé iso-octyl la vuzine.

Cependant, ces dérivés ne sont pas des antipaludéens, mais des trypanocides et des bactéricides et leur action est particulièrement nette sur le pneumocoque ; ils ont cependant été pratiquement abandonnés en thérapeutique en raison de leur toxicité.

Une autre voie fut ouverte à la suite des travaux que LAVERAN et MESNIL poursuivirent en s'inspirant des conceptions d'EHRlich sur l'activité antipaludique du Bleu de Méthylène. On constata par la suite que l'introduction d'une chaîne latérale dans la fonction amine en 2, accroissait nettement les propriétés antipaludiques du colorant. Cette notion fut transposée du domaine de la Phénothiazine dans celui de la quinoléine et conduisit à la préparation de dérivés des amino-quinoléiques.

2 - LES ANTIPALUDEENS DE SYNTHÈSE : DIFFÉRENTS TYPES - MODE D'ACTION - APPLICATIONS THÉRAPEUTIQUES.

Nous aurons à considérer successivement, en laissant de côté l'ordre chronologique, les composés Gaméticides et les Schizonticides, d'action analogue à celle de la Quinine.

A. - GAMETICIDES.

L'action de ces composés ne se fait pas sentir sur l'accès palustre, mais leur emploi se justifie dans la prophylaxie collective puisqu'ils détruisent les éléments sexués qui sont à l'origine de nouveaux cycles chez l'insecte vecteur. Ils sont capables, d'autre part, de prévenir les rechutes en détruisant les formes exo-érythrocytaires.

a) PAMAQUINE (PRAEQUINE - PLASMOQUINE)

Diéthyl-amino-isopentylamino-8-métoxy-6-quinoléine.

Préparé en Allemagne en 1926 sous le nom de Plasmochin, ce corps n'a de commun avec la quinine que la présence d'un noyau quino-léique méthoxylé en 6 et d'une fonction amine. Cette substance agit peu sur les schizontes, mais nettement sur les gamètes, de sorte qu'elle complète l'effet de la quinine, et l'action de ces deux médicaments associés est supérieure à l'action de la Pamaquine seule et évite les rechutes. Ce composé agit également sur les formes exo-érythrocytaires de *Pl. vivax* et de *Pl. falciparum*.

La Pamaquine ne joue le rôle d'un véritable prophylactique que si elle peut être absorbée d'une façon continue aux doses de 0,06 g par jour ; or cette dose se rapproche trop de la dose toxique pour pouvoir être absorbée sans danger pendant quelques jours.

b) RHODOQUINE

Préparée en France, elle présente une structure voisine de Pamaquine : C'est la diéthylamino-prolamino-8-métoxy-6-quinoléine. Son

association avec la Pamaquine constitue la RHODOPREQUINE, moins toxique à activité égale, que les deux constituants pris séparément. On l'administre à la dose quotidienne de :

- 0 à 1 an	:	0,5 cg.
- 1 à 3 ans	:	1 cg.
- 3 à 6 ans	:	1,5 cg.
- 6 à 9 ans	:	2 cg.
- 9 à 12 ans	:	2,5 cg.
- au-delà de 12 ans	:	3 cg.

L'association de Rhodopréquine et de Chloroquine spécialisée en France sous le nom de PREMALINE, est d'une efficacité plus rapide et d'une tolérance plus grande ; elle permet d'associer les effets schizonticides et gaméticides des divers constituants, sans que leur toxicité s'ajoute.

B. - SCHIZONTICIDES.

Généralités :

L'absorption digestive de ces corps est facile et rapide ; la concentration plasmatique est suffisante dès la sixième heure. L'élimination est lente, pouvant se poursuivre près de trois semaines après cessation d'un traitement prolongé. La fixation tissulaire se fait avec prédilection sur le rein, la rate, les surrénales, le poumon et affecte la cornée. Dans ces organes, elle a lieu surtout au niveau des fibrilles collagènes.

En tout cas, la nécessité de traitements assez longs est unanimement admise dans la thérapeutique des collagénoses : il n'y a pas d'action rapide et l'on ne peut juger de l'efficacité du traitement avant six à huit semaines au moins. Aussi, les traitements continus paraissent-ils plus efficaces dans ce cas que les traitements itératifs pratiqués il y a quelques années.

Quelques incompatibilités doivent être respectées, en particulier avec les dérivés pyrazolés et la phénolphtaléine. Les parasites intestinaux peuvent aussi entraver l'action des antimalariques de ce groupe et un examen coprologique est légitime avant d'affirmer l'inefficacité du traitement (VIGNON et coll.).

a) MEPACRINE (QUINACRINE - ATEBRINE)

Chloro-3-metoxy-7-amino-isopenthyldiethylamino-9-acridine.

Dérivé de l'acridine, synthétisé en 1929 en Allemagne, c'est le premier en date des schizonticides synthétiques. Connus sous le nom d'Erion, puis d'Atébrine grâce aux travaux de MAUSS et MIETZCH, de KIKUTH en 1930, le produit a été ensuite reconstitué un peu partout sous des noms différents (atabrine, chamiocin, crinodra, etc...). Ce dérivé agit comme la Quinine sur les schizontes mais non sur les gamètes du plasmodium falciparum.

Dès son apparition, cet antipaludique a été utilisé chez l'enfant. Il se donne, lui aussi, par voie buccale. Les premières règles posologiques à cet égard ont été formulées par ECKHARDT en 1932, d'après son expérimentation sur des enfants Noirs atteints par Pl. falciparum. La même année, KIKUTH adoptait ses chiffres. Par la suite, d'autres auteurs donnaient une posologie qui n'en diffère qu'assez peu, comme le montre le tableau ci-après :

Dose quotidienne en centigrammes d'atébrine (= Quinacrine) d'après :						
Ages	Eckhardt	Sautet	de Muro	Nocht	Decourt	
0 - 6 mois.	2,5	pas	5	5	5	
6 - 12 mois.	5	2,5				
1 - 2 ans..	10	5	7,5	10	10	
2 - 3 ans..	15-20	10				
3 - 4 ans..		15	10	20	15	
4 - 6 ans..	30					
6 - 8 ans..	30	25	20	20	20	
8 - 10 ans..		30				
10 - 12 ans..		30	25	30	25	
12 - 15 ans..						

On voit que ces chiffres sont assez concordants. Si SAUTET prescrit des doses en général plus faibles, d'autres auteurs, par contre, en donnent d'un peu plus élevées. Ainsi RIOU et coll. et SICAULT donnent

10 cg. au-dessous de 5 ans, - 20 cg. de 5 à 10 ans, - 30 cg. au-dessus de 10 ans. En ce qui concerne la première année, si SAUTET proscrit la Quinacrine avant l'âge de 6 mois, la plupart des auteurs l'admettent et ECKSTEIN qui, en cela suit NOCHT, donne 5 cg. mais après 6 mois il donne volontiers à des nourrissons robustes, une dose atteignant 10 cg. Par contre, CIUCA a déconseillé son emploi avant la deuxième année.

La cure par voie buccale dure 5 jours pour la plupart des auteurs, mais DUNCAN préfère 7 jours et de MURO jugeant que c'est insuffisant, adopte la durée de 8 jours. Il y a intérêt à fractionner les doses en deux prises au moins par jour. Le médicament ne doit jamais être donné à jeun, mais à la fin d'un repas afin d'éviter les phénomènes d'intolérance gastrique. Il est très amer et cela soulève des difficultés sur lesquelles plusieurs auteurs, en particulier SICARD, ont insisté. SAUTET a fait connaître un moyen facile de le faire accepter : on insère le comprimé ou le fragment de comprimé dans une pulpe de raisin qui donne ainsi un enrobage auquel l'enfant se laisse tromper. Certaines préparations de sels insolubles (tannate d'atébrine) permettent un enrobage dans du chocolat et ont été employées dans certains cas.

L'Atébrine ingérée se fixe dans les tissus (viscères). Elle est absorbée et éliminée lentement. FARINAND et LATASTE ont montré en 1939 que la concentration du produit dans le sang ne pouvait dépasser une certaine limite et que les hématies en contenaient 3 fois plus que le plasma avec dose maximum de 0,6 mg à 1,5 mg par litre. Au-delà de ce taux se produit l'excrétion urinaire.

Les résultats thérapeutiques obtenus chez l'enfant avec l'Atébrine par voie buccale sont excellents, ainsi que l'ont rapporté de nombreux auteurs. Une tolérance gastrique insuffisante et les difficultés de faire accepter le médicament ont incité nombre de Médecins à utiliser la voie parentérale. Certains sels d'Atébrine sont, en effet, injectables. La voie intraveineuse paraît particulièrement dangereuse chez l'enfant, surtout chez le petit. VARDY estime qu'il ne faut jamais l'utiliser en pratique infantile. ECKSTEIN pense qu'il faut en effet l'éviter mais qu'on peut cependant l'employer dans le cas de coma palustre en diluant suffisamment en poussant très lentement l'injection. L'injection intramusculaire a été largement employée. SICAULT a eu de bons résultats chez les enfants de 3 à 9 ans en pratiquant une cure de 5 jours consécutifs avec injection quotidienne de 0,5 à 1 cg par kilo de poids. VAN SLYPE a de même utilisé l'injection intramusculaire chez le grand enfant mais il conseille chez les tout-petits une très grande prudence dans la posologie. VARDY donne pour les injections intramusculaires, 10 cg de musonate d'atébrine au-dessous de 4 ans, - 20 cg de 4 à 8 ans, - 30 cg après 8 ans.

Autres indications de la Mépacrine :

La Mépacrine, en dehors du paludisme, est également active sur le *Lamblia Intestinalis*, le *Trichomonas Vaginalis* et le *Taenia Saginata*. Pour cette dernière indication, il est administré une purgation la veille, un lavement évacuateur le matin. Après lavement, la Quinacrine est administrée à raison de 0,015 à 0,020 g par kilo de poids.

b) PROGUANIDE (CHLORIGUANE - PALUDRINE)

N 1-para-chlorophényl-N 5-isopropyl biguanide.

Dû aux recherches de CURD, DAVEY et ROSE en 1945, ce dérivé fut découvert en Angleterre et expérimenté en Australie. Le produit d'abord appelé M. 4888, et son contemporain le M. 4330, furent reconnus prophylactiques actifs du paludisme des oiseaux. La Paludrine expérimentée la même année dans la thérapeutique du paludisme humain par ADAMS, MAEGRAITH, TOWSEND KING. C'est HAMILTON FAIRLEY qui étudia plus particulièrement les propriétés préventives du composé en 1946, à la station expérimentale australienne de Cairns. Le produit est actuellement préparé et distribué dans les divers pays sous des noms différents : Paludrine, chloriguane (3359 RP), chloriguanide, proguanil, quantol, palusil, tirian, diguanyl.

Il est schizonticide et s'attaque également aux formes exo-érythrocytaires, sans cependant détruire les gamètes de *Pl. falciparum*. Son action est moins rapide que celle de la chloroquine sur les schizontes de *pl. vivax* et *pl. malariae*. Les doses sont de :

- Moins de 6 ans..... 5 à 15 cg.
- De 6 à 12 ans..... 5 à 25 cg.
- Plus de 12 ans..... 10 à 30 cg.

CHAUDHURI et coll. estiment qu'il faut appliquer ces doses pendant 4 jours consécutifs, par voie buccale ; ce corps est relativement peu toxique. Quoique le Proguanide soit efficace contre toutes les formes du paludisme, on admet généralement que son action est moins rapide que celle de la Quinine ou de la chloroquine ; aussi son emploi est-il contre-indiqué dans le traitement des cas graves de paludisme. En outre, on ne peut être certain que, administré seul, il opère la guérison radicale des infections dues à certaines souches de *Pl. falciparum*.

c) PYRIMETHAMINE (DARAPRIM - MALOCIDE)

Diamino-2,4-(chloro-4'-phényl) 5-éthyl-6-pyrimidine.

Ce composé possède une activité schizonticide particulièrement marquée à l'égard du *Pl. falciparum*. Il est également actif sur les gamètes du *Pl. vivax*. On l'administre aux doses de 1/4 de comprimé à 1 comprimé (dosé à 0,05 g) suivant l'âge, en une ou deux prises à titre curatif et à titre prophylactique à raison de 1/4 à 1 comprimé en une seule prise, suivant l'âge, une fois par semaine. Il est en outre utilisé par certains dans le traitement de la toxoplasmose.

d) OXYCHLOROQUINE (CAMOQUINE - FLAVOQUINE)

Ce composé se distingue de la chloroquine par la substitution d'un radical diéthyl-amino-orthocrésol à la chaîne diéthylamino-méthyl-butyl. Son activité est comparable à celle de la Nivaquine.

e) NIVAQUINE B (CHLOROQUINE - RESOCHIN)

Diéthyl-amino-4'-méthyl-butylamino-4 chloro-7-quinoléine.

La Nivaquine, préparée en France, a fait l'objet d'études attentives à partir de 1941, en Afrique du Nord, de la part de SCHNEIDER, DECOURT, DURAND et MÉCHALI. Des échantillons et des protocoles d'observations furent communiqués aux autorités américaines, en 1949 à Alger, par des chercheurs Français.

Ce médicament est très fortement fixé par les tissus ; aussi, pour obtenir rapidement sa concentration dans le sang, faut-il administrer d'emblée des doses massives ; dans ces conditions, ce composé est capable d'agir beaucoup plus longtemps que la Quinine.

LACAPERE J., DELAVILLE G. et BONHOMME F. dans leur étude expérimentale sur l'emploi et le mode d'action des Antipaludéens de synthèse, ont montré que l'hypothèse du stockage était la plus vraisemblable. Il semble bien que la Chloroquine soit un médicament à localisation intra-cellulaire : dans les doses administrées à l'enfant, les quantités que nous pourrions qualifier de superflues sont éliminées rapidement dans les selles et dans les urines, le reste est fixé de façon relativement stable dans les cellules d'où l'excrétion est alors lente,

ce qui expliquerait peut-être, l'activité prolongée du médicament après cessation de son emploi.

Dans le traitement classique du paludisme, les doses usuelles sont, pour l'accès palustre, par voie orale chez l'enfant (pour 5 jours) :

Age			Deux premiers jours	Trois jours suivants
Jusqu'à	1 an	:	100 mg.	: 50 mg.
De	1 à 3 ans	:	150 mg.	: 100 mg.
De	3 à 6 ans	:	200 mg.	: 150 mg.
De	6 à 9 ans	:	300 mg.	: 200 mg.
De	9 à 12 ans	:	400 mg.	: 250 mg.
Au-delà de 12 ans			:Même posologie que l'adulte:Même posologie que l'adulte	

Présentations : Comprimés à 100 mg.
Sirop dosé à 5 mg par ml.

Ce n'est que dans le cas d'intolérance gastrique absolue avec vomissements que l'on envisagera l'administration du médicament par une autre voie que la voie buccale (voie rectale de préférence ou, très exceptionnellement, voie parentérale) au début du traitement. Par voie rectale, on donnera des doses doubles de celles préconisées par la voie buccale. Par voie parentérale (voie intramusculaire ou perfusion intraveineuse lente dans du Sérum glucosé ou du Sérum physiologique) : 5 mg par kilo de poids corporel chez l'enfant, dose ne devant jamais être dépassée. On reviendra à l'administration par voie buccale dès que les symptômes digestifs sont améliorés : en général, à partir du deuxième jour du traitement.

Dans le traitement rapide en un seul jour, chaque fois que cela est possible, le traitement curatif de l'accès palustre doit être conduit selon la posologie et le rythme étalé indiqué précédemment. L'exécution d'un tel traitement impose toutefois l'hospitalisation ou, du moins, la surveillance du malade. Ces conditions ne sont pas toujours réalisables, en particulier dans le traitement de masse ou de dispensaire. On peut alors avoir recours au traitement rapide ci-après, capable d'amener la guérison en une seule journée sans crainte de rechute à brève échéance, d'autant plus que ce traitement s'adresse en général à des sujets partiellement immunisés. La posologie chez l'enfant est alors :

VOIE BUCCALE :

Jusqu'à	1 an	:	150 mg	(
De 1 à	3 ans	:	300 mg	(en 2 prises à 12 h.
De 3 à	6 ans	:	400 mg	(d'intervalle)
De 6 à	12 ans	:	600 mg	(

VOIE RECTALE :

Jusqu'à	1 an	:	2 suppositoires à 150 mg	(1 le matin et 1
De 1 à	3 ans	:	2 suppositoires à 300 mg	le soir)

PROPHYLAXIE DU PALUDISMEProphylaxie individuelle :

Elle a pour but d'assurer la protection, par les médicaments de synthèse, d'individus séjournant dans une région où aucune lutte antipaludique n'est menée. Chez l'enfant la posologie est la suivante :

Jusqu'à	1 an	:	25 mg
De	1 à 3 ans	:	37,5 mg
De	3 à 6 ans	:	50 mg
De	6 à 12 ans	:	75 mg
Au-delà de 12 ans : Même posologie que chez l'adulte, soit 100 mg.			

La prise de Nivaquine doit s'effectuer sans interruption pendant toute la durée de séjour dans la zone impaludée. Elle doit être poursuivie au moins pendant un mois après le départ de la région, pour les zones à *Pl. falciparum*.

Prophylaxie collective :

Elle a pour but d'assurer la protection de toute la population d'une région d'endémie palustre ou de groupes d'individus y séjournant (ouvriers, troupes). Ces individus, à l'exception de très jeunes enfants et des sujets nouvellement importés, ont acquis un certain degré d'immunité et l'ensemble du groupe étant soumis au traitement, le réservoir de virus est

progressivement réduit par la chimio-prophylaxie, ce qui permet, sinon d'obtenir l'arrêt total de la transmission du paludisme, tout au moins une diminution très importante de celle-ci.

Dans ces conditions, on peut envisager l'emploi de doses plus faibles de médicaments antipaludiques et un rythme d'administration espacé.

PAR VOIE BUCCALE :

Jusqu'à	1 an :	50 mg (
De	1 à 3 ans :	100 mg (
De	3 à 6 ans :	150 mg (1 jour par semaine)
De	6 à 9 ans :	200 mg (
De	9 à 12 ans :	250 mg (
Au-delà de 12 ans :		Même posologie que chez l'adulte, 300 mg 1 fois par semaine.

PAR VOIE RECTALE :

La prophylaxie peut parfaitement être réalisée chez le jeune enfant à l'aide de suppositoires. La voie rectale assure une efficacité équivalente à celle de la voie buccale ; elle exige simplement des doses un peu plus élevées. La posologie est la suivante :

Jusqu'à	3 ans :	1 suppositoire à 150 mg	(2 fois par semaine)
A partir de 3 ans :			
			1 suppositoire à 300 mg

Autres indications de la Nivaquine :

En dehors du paludisme, elle est également douée d'une activité certaine, anti-parasitaire, vis-à-vis de quelques protozoaires intestinaux, en particulier *Giardia intestinalis* et *Entamoeba histolytica* (localisations hépatiques). La Nivaquine possède enfin, une activité anti-inflammatoire qui en a fait préconiser l'emploi dans les maladies du collagène et d'autres affections dermatologiques et rhumatismales (lupus érythémateux chronique, maladie de Duhring-Brocq, sclérodermies localisées, péri-artérite noueuse, spondylarthrite ankylosante, rhumatisme psoriasique, polyarthrite lupique, érythème polymorphe).

Deux indications ont surtout retenu l'attention :

Dans le lupus érythémateux disséminé, les tentatives de traitement par les Antipaludéens, remontent à 1934, date à laquelle LISNER, puis

PURKANER, utilisèrent pour la première fois, la Plasmokinoine et la Préokinoine. Ces essais n'eurent pas de suite jusqu'en 1951. C'est alors que A. PAGE, puis PELLERAT et COTTE à LYON, reprirent les essais à l'aide de la Quinacrine.

A la suite de GOLDMANN et COLE, de PRETON, CH. GRUPPER fit connaître à la Société Médicale des Hôpitaux de Paris, le 12 novembre 1953, sa première statistique de 41 cas de Lupus érythémateux disséminé, traités par la Nivaquinoine et l'efficacité sans précédent de cette médication. La plupart de ces malades avaient résisté aux Sulfamides, aux Salicylés, à la Vit. D₂, aux Sels de Bismuth. La durée d'évolution avant ce traitement était variable : de 1 à 18 ans.

Depuis lors de nombreux travaux lui ont été consacrés et l'on est arrivé à considérer que la Nivaquinoine réalise, pour le lupus érythémateux, le traitement de fond le plus commode, le plus maniable et le plus efficace.

Posologie et conduite du traitement :

Traitement d'attaque : 0,30 g à 0,60 g, soit 3 à 6 comprimés à 0,10 g par jour. Ce traitement initial, d'une durée de 8 à 15 jours, réalise une saturation plasmatique, seule capable de déclencher une atténuation des lésions.

Traitement de consolidation : De 2 à 3 semaines aux doses de 0,20 g à 0,30 g par jour ; ce traitement doit être poursuivi régulièrement même si les lésions ne sont pas effacées.

Traitement d'entretien : Il comporte des doses réduites de 0,10 g à 0,20 g par jour administrées tous les 2 jours, pendant plusieurs mois. Il vise à prévenir les rechutes.

G. LEGAIS, J. PIOTROWSKI et R. SABATTINI, les premiers, rapportent 3 observations d'enfants âgés de 4 à 6 ans, traités sans incidents, l'un pour lupo-érythémato-viscérinite maligne et les deux autres, pour rhumatisme chronique. Elles illustrent bien l'intérêt de la Chloroquine dans les collagénoses de l'enfant.

Les observations de guérison de lupus érythémateux de l'adulte sont multiples, telles celles de CH. GRUPPER et de LAYANI ; l'intérêt du produit chez l'enfant est considérable puisque, comme chez l'adulte, il n'est pas contre-indiqué en cas d'altérations rénales (HELWIG est du même avis) et qu'il peut empêcher la formation de cellules d'Hargraves, ce que la Corticothérapie n'obtient jamais.

- Dans la Polyarthrite Chronique évolutive, la dose quotidienne au début est de l'ordre de 0,30 g par jour. Cette dose doit être souvent baissée à 0,20 g par jour par suite de la susceptibilité digestive plus accentuée de cette catégorie de malades.

En association avec l'Auréomycine, COLOMB et FAYOLLE ont démontré que la Nivaquine est la médication la plus active. De même dans la Polyarthrite évolutive de l'enfant dont on connaît l'évolution souvent désespérante, et la nécessité de cures prolongées de corticoïdes avec leurs inconvénients, la Chloroquine paraît aux auteurs, une arme thérapeutique de choix car, malgré les doses, initiale de 10 mg/kilo pendant deux mois, - d'entretien de 5 mg/kilo, les différents auteurs cités n'ont jamais observé d'intolérance majeure.

R.E. RINEHART qui, à notre connaissance, est le seul auteur à avoir publié une statistique d'ensemble chez l'enfant, rapporte 11 cas de Polyarthrite chronique évolutive traités par la chloroquine, avec 8 guérisons définitives. Il s'agissait de sujets de 3 à 22 ans et l'auteur insiste sur le succès obtenu chez les sujets jeunes.

- On sait, d'autre part, l'appoint notable que peut être la Chloroquine dans le traitement de la lambliaze, de l'amibiase hépatique et de la toxoplasmose. NEIMANN N. -, MANCIAUX M. -, et BERTHIER X. de Nancy, dans une étude sur la toxoplasmose acquise de l'enfant, rapportent 4 observations d'enfants atteints de cette affection, âgés de :

Observ. n°1,	11 ans
n°2,	7 ans 1/2
n°3,	2 ans
n°4,	2 ans 1/2

traités par la Nivaquine, associée à l'Adiazine, recevaient, le premier 0,10 g de Nivaquine pendant 8 jours, - le deuxième, dose non précisée, pendant 18 jours, - le troisième, dose et durée non précisées, de même que le quatrième. Les auteurs expriment leur satisfaction au sujet de l'association thérapeutique dont ils affirment l'efficacité et les résultats excellents. Le traitement est poursuivi jusqu'à l'apyrexie et la disparition de l'intumescence ganglionnaire. Une cure de consolidation peut être utile dans les formes traînantes.

Nous voyons que, compte non tenu de produits comme les Sulfamides, abandonnés dès les premiers essais pour insuffisance évidente d'action, nous disposons comme schizonticides agissant sur l'attaque palustre d'un nombre relativement important de médicaments. Quelle est, entre ceux-ci, la valeur thérapeutique relative permettant de faire un choix ?

Dès l'apparition de l'Atébrine, on chercha à évaluer sa valeur par rapport à celle de la Quinine, seul médicament auparavant. Une première notion se dégagait rapidement : celle de la moindre incidence de la fièvre bilieuse hémoglobinurique chez les malades traités par l'Atébrine, fait constaté également chez l'enfant, et dès 1932, DAS GUPTA, guérissait par l'Atébrine, un enfant chez qui la Quinine avait déclenché une bilieuse.

En ce qui concerne l'activité, il ressort des études comparatives effectuées sur divers groupes d'enfants, une supériorité de l'Atébrine dont l'action sur *Pl. falciparum* est beaucoup plus marquée que celle de la Quinine. Certains auteurs comme EINHORN et TOMLINSON, considèrent les deux médicaments comme égaux. Dans les formes particulièrement graves de paludisme avec complications nerveuses chez l'enfant, ECKSTEIN avec l'Atébrine, obtient deux fois de bons résultats (un cas de forme épileptique, un cas de forme hémiplégique) tandis que, dans des cas plus nombreux traités par la Quinine, il a des résultats inconstants : 7 succès et 3 décès.

En ce qui concerne le traitement du paludisme congénital, et bien que LOPAIN le considère comme habituellement réfractaire aussi bien à l'Atébrine qu'à la Quinine, il convient de mentionner une guérison obtenue par TANNER et HEWLETT après deux cures de 5 jours d'Atébrine à 5 centigrammes par jour séparées par 6 jours d'intervalle.

Ainsi, beaucoup d'auteurs considéraient l'Atébrine comme supérieure à la Quinine dans le traitement du paludisme chez l'enfant. L'apparition des amino-4-quinoléines et des guanides devait encore marquer un progrès sur l'Atébrine à qui on peut reprocher sa lenteur d'action, l'intolérance qu'elle provoque parfois et sa tendance à colorer les téguments.

Des études comparatives de SCHNEIDER et MECHALI, de CANET, il résulte en ce qui concerne la rapidité et la puissance d'action, une supériorité nette de la Nivaquine sur l'Atébrine et le Proguanil. Mais, en ce qui concerne spécialement le paludisme de l'enfant, on ne possède

encore que peu de documents. CANET, toutefois, avait dans ses malades traités, un assez grand nombre d'enfants ; ils ont comme les adultes, réagi plus rapidement et plus complètement à la Nivaquine qu'à la Paludrine.

Tout récemment, à la Conférence Africaine du paludisme de Kampala (Ouganda), une étude comparative de l'activité des schizonticides de synthèse chez l'enfant a été rapportée par BRUCE-CHWATT ; elle porte sur 245 enfants du Nigéria, âgés de 6 à 10 ans, infectés presque tous (98 %) par *Pl. falciparum* et divisé en 4 lots égaux dont trois traités respectivement par Mépacrine, Paludrine et Chloroquine, le quatrième lot servant de témoin. Donné en dose unique, chaque médicament a déterminé une chute de la fièvre et une réduction du taux des parasites, mais sans jamais atteindre la disparition durable. L'application en cure de plusieurs jours : Paludrine 0,50 g quotidiennement pendant 5 jours, Mépacrine 0,50 g le premier jour et 0,20 g les 4 jours suivants, Chloroquine 0,45 g le premier jour, 0,15 les deux jours suivants, a donné les résultats suivants : dans l'ensemble, les médicaments ont été bien tolérés, sauf quelques troubles digestifs avec la Paludrine, mais n'ayant jamais nécessité l'arrêt du traitement ; dans le groupe Chloroquine, aucun enfant ne présentait plus de parasites après le quatrième jour et cet état persistait encore à la quatrième semaine après le traitement ; dans le groupe Mépacrine, les parasites n'ont disparu que temporairement et leur réapparition a été observée dès le douzième jour après la fin du traitement ; la Paludrine s'est montrée le médicament ayant l'action la plus lente, et la réapparition des parasites et des symptômes a été encore plus précoce qu'avec la Mépacrine.

Aussi l'auteur conclut-il à une nette supériorité de la Chloroquine. Les malariologues réunis à Kampala ont d'ailleurs été d'accord pour confirmer cette supériorité déjà notée dans le rapport du Comité d'Experts du paludisme de l'Organisation Mondiale de la Santé.

Enfin, on sait que des cas de résistance, soit spontanée, soit acquise, de divers plasmodium, en particulier *Pl. falciparum* à la Paludrine ont été rapportés dans ces toutes dernières années.

En conclusion, entre les quatre types de schizonticides qui s'offrent à nous, celui qui, dans l'état actuel de la thérapeutique, apparaît le meilleur est la série des amino-4-quinoléine.

TROISIEME PARTIE

III. LES ACCIDENTS

1. Conditions générales d'apparition des accidents dûs aux Anti-paludéens de synthèse.
2. Les accidents liés aux Gaméticides :
 - A) Primaquine
 - B) Rhodopréquine
3. Les accidents liés aux Schizonticides :
 - A) Accidents dûs à la Mépacrine
 - B) Accidents liés à la Proguanide
 - C) Intoxications par absorption de Daraprim
 - D) Accidents causés par la Chloroquine :
 - 1°- Intérêt de l'étude des incidents et accidents dûs à la Chloroquine.
 - 2°- Les incidents du début du traitement.
 - 3°- Les incidents et accidents tardifs :
 - a) La Canitie
 - b) Les manifestations cutanées
 - c) Les atteintes oculaires
 - 4°- Incidents métaboliques.
 - 5°- Incidents du Sevrage.
 - 6°- Conclusions.
 - E) Prévention et Traitement
4. Conclusions

III. LES ACCIDENTS

1. - CONDITIONS GENERALES D'APPARITION DES ACCIDENTS DUS AUX ANTIPALUDEENS DE SYNTHESE

L'activité de plus en plus grande des médications anti-paludiques utilisées journallement nécessite, si on veut que leur prescription soit à la fois efficace et dépourvue de dangers, une parfaite connaissance de la posologie et de la tolérance du malade. A cet égard, l'enfant présente des réactions parfois différentes de celles de l'adulte, aboutissant à des incidents ou accidents thérapeutiques souvent graves. On admet fréquemment que le risque thérapeutique est moindre à cet âge en raison de la rapidité des échanges métaboliques, de l'intégrité de l'émonctoire rénal, de l'absence de sensibilisation.

En réalité, malgré le fait que l'enfant supporte fréquemment une posologie apparemment plus élevée que l'adulte, de nombreuses observations témoignent, au contraire, d'une sensibilité toute particulière vis-à-vis de thérapeutiques très diverses.

Ces dernières années, des statistiques établies dans plusieurs centres de pédiatrie ont mis en évidence l'augmentation inquiétante des accidents thérapeutiques chez l'enfant. Nous retiendrons parmi celles-ci la plus récente établie pour les services de Lyon, par MM. R. CARRON, FRANCOIS et coll. portant sur 10 années, et faisant suite à un travail antérieur publié en 1959 par nos Maîtres MM. BERNHEIM, L. ROCHE et M. BETHENOD.

De cette étude fort importante il ressort que les accidents liés à l'absorption de médicaments sont à peine moins nombreux en cas de prescriptions médicales que lorsqu'il s'agit d'administration erronée ou accidentelle : 101 observations pour les premiers, 119 pour les seconds. Mais ce qui est plus grave, c'est que parmi les 20 décès consécutifs à ces diverses intoxications, 19 relevaient d'accidents thérapeutiques. Ainsi, non seulement l'accident thérapeutique est de plus en plus fréquent, mais il peut aussi être plus grave que l'intoxication accidentelle.

En dehors des médications dont la toxicité est bien établie, chez l'adulte comme chez l'enfant, deux raisons principales parfois associées, peuvent expliquer les faits constatés en thérapeutique pédiatrique : Une adaptation défectueuse de la posologie d'une part, la sensibilité particulière du sujet d'autre part.

Le problème de l'adaptation à l'enfant, et surtout au nourrisson, des doses médicamenteuses usuelles chez l'adulte est particulièrement délicat et n'a pas reçu de solution exempte de critiques. Les références au poids et à l'âge sont les systèmes les plus simples et les plus immédiatement applicables, mais le choix, comme posologie de base, de celle de l'adulte, comporte une grande part d'arbitraire. L'enfant, le nourrisson, diffèrent de l'adulte non seulement par l'âge et le poids, mais aussi par un ensemble de caractères physiologiques : activité métabolique (M.B. relativement plus élevé) ; pourcentage de l'eau totale ; répartition différente des liquides extra-cellulaires, tous les éléments qui ne varient pas forcément de façon parallèle au poids et dont chacun peut avoir son importance dans la diffusion, la répartition, le métabolisme et l'élimination d'une substance médicamenteuse. L'établissement d'une posologie en fonction de la surface corporelle proposée il y a quelques années par divers auteurs, est une méthode très séduisante au premier abord, puisqu'elle met à profit la relation linéaire existant entre la dose par mètre carré de surface corporelle et la concentration sanguine. Mais, outre qu'il n'est pas certain que cette relation existe pour toutes les médications chimiothérapiques, cette méthode n'est pas d'application suffisamment simple et rapide pour mériter de supplanter le critère immédiat et non discutable du seul poids.

Ces considérations théoriques ne jouent pas cependant en pratique un rôle très important car la marge de sécurité des nombreux médicaments usuels en pédiatrie est habituellement grande. Néanmoins pour certains, la dose utile peut être très proche de la limite de tolérance. Le médecin parfois amené à augmenter la posologie d'un médicament dont il désire un effet très rapide, crée ainsi un risque non négligeable de surdosages et d'incidents. Il faut compter aussi avec les possibilités d'élimination du médicament, très variables d'un sujet à l'autre et suivant le processus morbide.

La sensibilité particulière de l'enfant, et surtout du jeune enfant, à certains médicaments est bien établie (opiacés, analgésiques procaïniques, dérivés atropiniques). Il s'agit d'un caractère constitutionnel lié en partie, sans doute, à un équilibre neuro-végétatif particulièrement fragile.

2. - LES ACCIDENTS LIES AUX GAMETICIDES.

Pour tous ces composés, la marge entre la dose toxique et la dose active est faible et leur emploi est souvent délicat. A dose élevée ils peuvent occasionner des troubles graves : cyanose par production de méthémoglobine, anémie hémolytique, hémoglobinurie, agranulocytose.

A. PRIMAQUINE

L'action hémolytique des composés 8-amino-quinoléines est connue depuis longtemps, mais elle a fait récemment l'objet de recherches plus précises depuis l'emploi plus fréquent de ce type de substance.

Le tableau clinique peut se borner à une simple émission d'urines rouges-sombres, mais dans les cas typiques c'est au troisième ou quatrième jour de l'administration du médicament que brusquement apparaît un tableau hémolytique aigu, plus ou moins intense : douleurs abdominales et lombaires, parfois céphalées, abattement, fièvre, cependant que très vite, les conjonctives deviennent subictériques et les urines franchement noires. La situation peut paraître inquiétante ; pourtant, que l'administration du médicament soit ou non poursuivie, l'hémolyse cessera d'elle-même vers la première semaine avec très rapide amélioration de l'état clinique et, dans le sang, crise réticulocytaire intense et disparition des hématies porteuses de corps de Heinz. Très vite le nombre de globules rouges remonte à la normale. Tout rentre dans l'ordre et y restera, même si l'administration quotidienne du médicament est poursuivie, et dans ce cas, aussi longtemps qu'elle le sera.

Si, par contre, on interrompt cette administration, une nouvelle prise de Primaquine, à condition qu'elle ait lieu assez longtemps après la première (quelques semaines), provoquera un nouvel épisode hémolytique absolument identique.

Le terrain de l'hémolyse.

1°) C'est une maladie congénitale. Les sujets sensibles à la Primaquine le sont d'une manière innée et l'hémolyse apparaît pour une dose de 30 mg par exemple comme un phénomène de "tout ou rien". Aucun cas de sensibilité acquise n'est connu.

2°) Elle est familiale, due à un gène lié au sexe, avec pénétrance incomplète. Les études biologiques récentes ont montré que les hommes sont franchement sensibles ou résistants, mais que beaucoup de femmes se placent dans un groupe intermédiaire à sensibilité variable.

3°) Elle prédomine dans certains groupes ethniques : Il a été remarqué, en effet, que certaines personnes sont plus particulièrement sensibles à la Primaquine et qu'il s'agit le plus souvent d'individus appartenant à des races de couleur. Ont été reconnus Primaquino-sensibles :
 - 20 % des Noirs du Nigéria (GILLES et TAYLOR, 1961) ;
 - 20 % des Noirs du Congo-Léopoldville (SONNET et coll., 1959) ;
 - 15 à 20 % des Noirs d'Afrique Orientale (ALLISON, 1961) ;
 - La carence est aussi fréquente au Ghana (CHARLES, 1960) et chez les Noirs des Etats-Unis d'Amérique. A Singapour elle a été signalée chez les Chinois et les Indiens, mais elle n'existerait pas chez les Malais (VELLE, 1961). Elle serait relativement fréquente chez les habitants de la région méditerranéenne.

Mécanisme de l'hémolyse.

Les études entreprises à ce sujet ont permis de reconnaître qu'il s'agissait d'une anomalie des globules rouges consistant en une déficience enzymatique, portant sur la glucose-6-phosphat déshydrogénase et provoquant une réduction du glutathion. Le trouble est quantitatif et d'origine génétique. Il est transmis par les mâles. Cette déficience (et peut-être d'autres) rendrait le globule rouge d'autant plus sensible à l'action hémolytique de la Primaquine qu'il vieillirait et provoquerait sa mort prématurée. Seules, en effet, sont sensibles les hématies déjà un peu anciennes, et, après leur destruction, la situation redevient normale, même si l'administration du produit n'est pas interrompue. Mais l'hémolyse survient à nouveau quand le nombre des érythrocytes âgés est suffisant.

En définitive, par un mécanisme encore inconnu, la Primaquine vient potentialiser un déficit inné, permanent, mais latent en glucose-6-phospho-deshydrogénase. Ce déficit perturbe alors gravement le métabolisme cellulaire et provoque la mort du globule de façon encore très incertaine, peut-être en ne lui permettant pas de se protéger contre les processus d'oxydation ou en diminuant ses possibilités énergétiques, ce qui l'empêcherait de limiter la pénétration intra-cellulaire du sodium, donc de l'eau.

La limitation spontanée de l'hémolyse serait due au fait que les hématies jeunes, abondamment formées lors de la crise réticulocitaire ,

sont nettement plus riches en glucose-6-phospho-deshydrogénase, dont le taux baisse progressivement avec leur vieillissement.

Traitement :

Le traitement prophylactique pourrait résider dans un dosage de la glucose-6-deshydrogénase avant tout traitement avec ce médicament ; mais un tel examen est impossible à effectuer et il vaut mieux abandonner ce médicament, tout au moins, dans les races noires et le remplacer par un autre médicament tout aussi actif et moins dangereux. En tout cas, il ne doit en aucun cas, être réutilisé chez un individu qui a déjà présenté un accident.

Au point de vue curatif, il faut cesser immédiatement l'administration du médicament et si l'anémie est sévère, avoir recours à des transfusions de sang ayant un taux normal en glucose-6-phospho-deshydrogénase.

B. RHODOPREQUINE

Son action toxique sur le système nerveux a été discutée à différentes reprises :

En 1948, une observation intéressante a été rapportée par SARROUY et ARNAUD BATTENDIER qui ont vu trois cas de polio-encéphalite survenant pendant le traitement d'une crise de paludisme, associant la Quinacrine à la Rhodopréquine, pose le problème d'une sensibilisation possible des centres nerveux vis-à-vis des virus par ce médicament.

Trois années plus tard, en 1951, WILLEMIN-CLOG observait 4 cas d'accidents nerveux après traitement par la Quinacrine. Il s'agissait de troubles paralytiques diffus, mais intéressant toujours les muscles du larynx, s'accompagnant de diplopie et d'un amaigrissement progressif. Dans 3 cas, l'évolution se fit vers la mort. Dans le quatrième, les troubles nerveux, après une phase d'amélioration partielle se stabilisèrent et persistaient 5 ans après, sous formes de séquelles paralytiques du larynx et du membre supérieur droit.

Il rapporta également trois accidents analogues, consécutifs à des traitements antipaludiques par des injections de Quinacrine et de Prémaline (association de Chloroquine et Rhodopréquine). Ils devaient

se terminer par la mort après plusieurs semaines d'évolution. Tous trois réalisaient un tableau d'une remarquable similitude à celle des observations précédentes.

Le rôle toxique personnel de la Rhodopréquine nous semble fort douteux car, ce médicament n'a jamais été utilisé isolément dans les accidents précédemment cités. Il fut au contraire, toujours associé à la Quinacrine qui, comme nous allons le voir, est susceptible, à elle seule, de provoquer des accidents identiques. Tout au plus un rôle favorisant peut-il être discuté et, encore faudrait-il pouvoir comparer la fréquence des accidents provoqués par cette association à la fréquence des accidents provoqués par la Quinacrine utilisée isolément.

3. - LES ACCIDENTS LIES AUX SCHIZONTICIDES.

A. ACCIDENTS DUS A LA MEPACRINE (QUINACRINE - ATEBRINE)

INCIDENTS : En dehors des faits graves, particulièrement dûs au mode d'emploi, l'Atébrine est susceptible, même par voie buccale, de déterminer des incidents d'importance variable :

- des troubles digestifs, gastro-intestinaux, vomissements. On note parfois après la prise du médicament, des douleurs gastriques ; elles sont rares si celle-ci a lieu à la fin du repas et on les évite en l'accompagnant d'eau alcaline ou d'une boisson très sucrée, ou encore de fruits, particulièrement de bananes.

- Il en est un autre, fréquent, signalé chez plus du dixième des malades : le jaunissement plus ou moins intense de la peau et des conjonctives ; c'est là un phénomène sans aucune signification pathologique et n'apporte qu'un inconvénient esthétique ; il est dû à une coloration des tissus par le médicament. Il est bon toutefois pour le Médecin d'avertir les parents en prescrivant la cure de la possibilité de ce fait et de son innocuité.

Cette manifestation peut prendre une importance notable, tel est le cas signalé par G. KLINGMULLER :

Il s'agissait d'un traitement prophylactique prolongé par Atébrine. Des tâches apparues aux mains et aux pieds avaient fait penser à une hémopathie. Les ailes du nez et le palais étaient particulièrement atteints. L'examen histologique montra des dépôts de grains et mottes brunâtres dans le chorion. Il n'a pas été possible de préciser s'il s'agissait ou non de mélanine.

ACCIDENTS : Mais il est important de noter, qu'en plus de ces inconvénients mineurs, l'Atébrine est toxique pour le système nerveux : chez une faible proportion d'individus peuvent apparaître des accidents mentaux et des manifestations paralytiques.

Les psychoses dues à la Quinacrine, décrites chez l'adulte, si elles paraissent peu fréquentes, ne sont pas rares chez l'enfant. Les troubles du caractère faisaient partie du tableau d'intoxication dans plusieurs des cas suivants :

ECKSTEIN a rapporté des observations chez certains de ces enfants traités avec l'Atébrine aux doses normales : Celle d'une fillette de 9 ans qui présenta des hallucinations, un état de désorientation, une diminution de la vivacité et une torpeur générale, disparaissant d'ailleurs 3 semaines après la cessation de la cure. Le même auteur note la torpeur de certains nourrissons traités avec doses usuelles de Quinacrine.

RAYBAUD a observé chez un enfant de 8 ans, un syndrome confusonoirique au cours d'une cure de Quinacrine. Un cas identique a été signalé par EINHORN et TOMLINSON.

Récemment, DEBRE, AUZEPY, MOZZICONACCI et ALLOITEAU ont rapporté des observations de troubles parétiques consécutifs à des injections de Quinacrine, l'une concernant un enfant de 18 mois qui présenta au cinquième jour du traitement, une paraplégie, de la dyspnée, des troubles de la déglutition et une polynévrite des membres inférieurs ; l'autre, un enfant de 2 ans 3 mois chez qui survinrent au même stade de la cure, des troubles transitoires avec dyspnée, strabisme et méningisme et une paralysie des muscles de la glotte avec une atrophie musculaire de type Aran-Duchenne, qui eux persistèrent. Un autre enfant âgé de 2 ans 1/2 présenta des paralysies de topographies diverses, sans douleur, sans troubles sensitifs, s'accompagnant parfois de troubles pyramidaux, de troubles de l'équilibre et surtout d'atteintes paralytiques graves de nerfs crâniens.

Des observations analogues ont été rapportées par NICHELE et CONSTANZI et par MAGGIORE. Ce dernier a observé un garçon de 10 ans qui, après un traitement de 0,30 g de Quinacrine chaque jour pendant 10 jours, fut atteint d'une névrite du médian et du musculo-cutané gauche. Une rétrocession assez rapide fut obtenue par l'administration de Thiamine.

CHOREMIS et SPILIOPOULOS ont observé chez un enfant de l'aphonie et des troubles de la déglutition ; chez trois autres, des polynévrites ; chez deux autres enfin, une paraplégie ; chez un enfant de 3 ans qui avait eu une thérapeutique mixte dont l'Atébrine en injections, fut notée en plus une atonie musculaire des membres inférieurs : cela disparaît avec la suspension de la cure mais, le paludisme ayant repris, une nouvelle cure de ce produit déclenche de nouveau l'aphonie, les troubles de la déglutition et la parésie.

Une observation de trois enfants de 6 à 9 ans (SARROUY et coll.) mentionne les mêmes troubles, apparus les troisième, quatrième et cinquième jour du traitement.

D'autres auteurs, dont ROBOWSKA, ont signalé la possibilité d'insuffisance hépatique associée ou non aux troubles nerveux.

Ainsi, la Quinacrine est-elle susceptible de provoquer des lésions à pratiquement tous les états du névrax :

- Cortex, avec troubles psychiques, convulsions.
- Cervelet, avec ataxie transitoire (ECKSTEIN).
- Nerfs crâniens, en particulier, oculo-moteurs.
- Bulbe, avec paralysie de la déglutition, des dilatateurs du larynx, aphonie.
- Moëlle, entraînant des paraplégies d'un type non précisé par les auteurs, parfois dissociation albumino-cytologique.
- Nerfs périphériques avec polynévrites, avec amyotrophie.

Ces troubles peuvent être régressifs, mais ils sont également susceptibles d'entraîner la mort ou de laisser des séquelles graves. Enfin, notons pour terminer que certains auteurs, dont ROBOWSKA, ont signalé la possibilité d'atteintes hépatiques, associées ou non aux troubles nerveux. En conclusion, il faut reconnaître :

- que ces accidents sont relativement rares compte tenu de la vaste utilisation du médicament.

- qu'ils sont surtout le fait de la voie parentérale qui, pour cette raison, devrait être proscrite chez l'enfant ou tout au moins être réservée à des cas tout à fait exceptionnels.

- que par voie buccale, le produit peut être considéré comme assez bien toléré et assez peu toxique.

Le traitement est sans intérêt pour les manifestations cutanées. L'existence même des atteintes neurologiques doit faire proscrire formellement le médicament chez tout individu présentant une fragilité du système nerveux (encéphalopathie, affections dégénératives).

Quand les troubles sont apparus, il convient de suspendre immédiatement la thérapeutique. Certains auteurs ont préconisé la Vit. B1 qui peut être utilisée sans inconvénient, mais également sans que son action soit prouvée.

B. ACCIDENTS DUS A LA PROGUANIDE (CHLORIGUANE - PALUDRINE)

Ce produit est rarement utilisé pour le traitement du paludisme ; la plupart des effets secondaires signalés se rapportent au traitement

prophylactique. On lui reproche, d'une part, la possibilité d'apparition d'une chimio-résistance des hématozoaires vis-à-vis de la Paludrine pour les *Pl. falciparum* et *vivax* ; d'autre part, s'il est par voie orale bien toléré et peu toxique chez l'adulte, chez l'enfant par contre, quelques incidents ont été signalés :

THIODET et FABREGHOULE, chez une enfant de 7 ans, traitée par deux doses quotidiennes, successivement 0,30 g puis 0,50 g, ont vu survenir au troisième jour, des douleurs lombaires avec irradiations abdominales, albuminurie et hématurie. L'examen ne révèle ni splénomégalie, ni oedèmes. Il n'y a pas de défense musculaire localisée. Seule la palpation de la région rénale est douloureuse. Les urines émises sont sanglantes. Le taux de l'albumine, sans valeur en raison de l'hématurie, est de 6 g. L'examen microscopique y révèle la présence de très nombreuses hématies, mais l'absence de cylindres. Le lendemain, l'albuminurie est de 3 g ; l'hématurie persiste. Quatre jours après, il n'y a plus que des traces d'albumine dans les urines et quelques hématies à l'examen cytologique. Il s'agit donc d'une hématurie isolée, sans néphrite.

J. CANET a traité plus de 500 enfants en Indochine. Il signale des incidents se bornant à des douleurs gastriques sans conséquence.

BRUCE-CHWATT et coll. dans leur étude à Lagos (Nigéria) ont signalé que 13 Médecins seulement ont constaté des effets secondaires quelconques pour le Proguanide pris à raison de doses quotidiennes de 100 à 200 mg. Ces symptômes consistaient pour la plupart en troubles abdominaux, diarrhée, anorexie ; cependant, il y a eu 5 cas dans lesquels la Paludrine, apparemment, a entraîné de la stomatite et des ulcères de la bouche chez des adultes ; chez des enfants, après une administration de 200 mg de ce produit, un cas de dermatite ressemblant à l'érythème noueux et deux cas d'hématurie. L'arrêt du traitement faisait cesser les troubles qui réapparaissaient à une nouvelle administration du produit, ce qui permit aux auteurs d'incriminer le médicament.

PEETERS a traité au Congo 8 enfants de 1 à 5 ans, à des doses de 1 cg par kilo de poids, en intramusculaire. Il a noté peu d'incidents mais les injections paraissent douloureuses les jours suivants.

Ainsi donc, la Proguanide est susceptible de déterminer des incidents digestifs, cutanéomuqueux et des hématuries transitoires.

Les auteurs ne s'étendent guère sur le traitement des troubles provoqués par ce médicament. L'arrêt de l'administration est évidemment

la première mesure à prendre ; peut-être l'hématurie pourrait être traitée par l'Acide amino caproïque (Hémocaprol).

C. INTOXICATIONS PAR ABSORPTION DE DARAPRIM

Des observations récentes ont signalé des empoisonnements mortels chez des enfants à la suite de l'ingestion de doses exagérées de Daraprim. Elles n'ont peut-être pas retenu suffisamment l'attention. L'usage assez répandu de ce médicament, l'absence d'avertissement sur les dangers réels de le laisser à la disposition des enfants, la saveur plutôt agréable de la Pyriméthamine, qui incite sans doute les enfants à en absorber de grandes quantités, et enfin, le fait que les auteurs publiaient leur première observation du genre au Congo, nous amènent à insister une fois de plus sur ce sujet.

Dans une publication fort intéressante faite il y a 3 ans, F. KOCH et coll. font part d'une statistique de 7 enfants atteints de toxoplasmose, traités avec le Daraprim, partiellement associé aux sulfamides. Chez 5 d'entre eux, ils ont observé pendant le traitement des modifications de l'état hématologique. Chez 4, il s'agissait de la forme cérébrale de la maladie, la plus fréquemment diagnostiquée, à savoir : chez 3 nourrissons, d'une forme congénitale, et chez un petit enfant, d'une forme acquise. Chez le cinquième malade, existait une toxoplasmose abdominale congénitale sur laquelle, les auteurs ont insisté, à l'inverse des autres formes, en raison du succès net du traitement par le Daraprim.

KABELITZ et coll. ont rapporté, il y a peu de temps, des symptômes cliniques et hématologiques observés chez 480 enfants avec un test de Sabin positif. Ils ont trouvé dans le sang périphérique de nombreux malades, une nette lymphocytose au-delà de 50 % et au myélogramme, une réaction cellulaire remarquable du système réticulo-endothélial. Ils mirent en évidence des granulomes inflammatoires avec de petits nodules lymphatiques, des mastocytes, des plasmocytes et éosinophiles.

KOCH et coll. par contre, chez leur malade atteint de toxoplasmose abdominale, n'observent pas d'atteinte hématologique en utilisant des doses faibles de Daraprim et de Sulfamides pendant un temps assez long. L'élévation de la dose de Daraprim créa des dommages hématologiques avec pancytopenie. Le succès du traitement par ce médicament a été

impressionnant et amena l'apyrexie en 4 jours après échec de différents antibiotiques, dont l'auréomycine et il permit finalement un développement normal de l'enfant. Le titre du test de Sabin tomba de 1/64.000 à 1/1.000 en 8 mois.

Si l'on considère les constatations hématologiques faites chez ce petit malade on doit se poser la question de savoir si elles sont liées à cette maladie ou au traitement institué. Les auteurs sont d'avis qu'elles doivent être reliées à la thérapeutique. Dans la littérature ancienne, le traitement de cette affection par les sulfamides ne montra pas d'altérations hématologiques. L'utilisation du Daraprim fait connaître, selon les auteurs, des cas de plus en plus fréquents d'altérations sanguines. Quatre groupes de faits sont à considérer :

- 1°) Le groupe caractérisé par l'absence d'altération hématologique.
- 2°) Le deuxième groupe montre des lésions exclusivement localisées à l'agranulo-poïèse.
- 3°) Dans le troisième, il y a une action sélective et dépressive de l'érythropoïèse.
- 4°) Le quatrième groupe enfin, montre une atteinte d'importance variable de plusieurs systèmes hémo-formateurs réalisant des pancytopénies.

Quant au problème de savoir s'il existe une relation entre la dose de Daraprim administrée et les différents dommages observés dans le sang périphérique et la moëlle, de leurs constatations, il ne ressort aucune relation nette.

A partir de ces faits, ils croient pouvoir conclure que des altérations hématologiques peuvent se produire lorsqu'on franchit une dose limite de Daraprim, mais également qu'il existe des individus qui, déjà avec une dose normale, peuvent présenter des troubles de l'hématopoïèse. Le type de la perturbation, qu'il s'agisse de la granulopoïèse, de l'érythropoïèse ou d'une pancytopoïèse est indépendant de la dose et dépend des dispositions individuelles.

Traitement :

Au point de vue prophylactique, il faut utiliser de petites doses et faire une surveillance stricte.

Le traitement curatif se résume à conseiller la prise d'Acide folique, de Vitamines B12, peut-être la corticothérapie et des transfusions à la demande.

D. ACCIDENTS DUS A LA FLAVOQUINE

Il n'a pas été signalé d'accident avec ce médicament, le fait est-il dû à ce qu'il est relativement peu utilisé ; en tout cas, sa composition chimique doit faire redouter des accidents du même type que ceux de la chloroquine.

E. ACCIDENTS ET INCIDENTS CAUSES PAR LA CHLOROQUINE

1°) INTERET DE L'ETUDE DES INCIDENTS ET ACCIDENTS DUS A LA CHLOROQUINE.

Si nous envisageons ici de faire une rapide synthèse des effets secondaires de cet antipaludique, c'est que l'extension de son emploi, en dehors du paludisme, contribue à rendre moins exceptionnelles les réactions d'intolérance et à faire apparaître de nouvelles manifestations secondes, dont on ne parlait guère jusqu'en 1958, manifestations oculaires en particulier.

Cette pathologie seconde, il faut le souligner dès maintenant, est loin de prendre un caractère alarmant ; elle est souvent réversible et, si l'on se doit de demeurer en garde, c'est surtout dans le cadre des affections non paludéennes qui exigent, au contraire de celles-ci, des traitements à doses plus élevées et surtout prolongées pendant des mois ou des années.

A ce propos, il faut noter une fois de plus, que l'étude expérimentale de la toxicité d'un corps ne permet pas de présumer de tout son potentiel d'effets secondaires, et que ceux-ci ne se dévoilent souvent que progressivement, lors d'applications nouvelles, faisant interférer des terrains pathologiques différents. Le caractère d'exception de ces incidents (car la Chloroquine est dans l'ensemble très bien tolérée par l'enfant), ne doit pas en faire négliger les inconvénients et, ils méritent toujours d'être signalés afin que leur apparition ne soit pas prise pour une coïncidence par un praticien non averti et que dans l'intérêt du patient, les déductions thérapeutiques nécessaires en soient tirées immédiatement.

2°) LES INCIDENTS DU DEBUT DU TRAITEMENT

- TROUBLES DIGESTIFS :

Des troubles digestifs peuvent survenir et certains auteurs, comme BRUCE-CHWATT et coll. , préconisent chez l'enfant, en cas d'intolérance, l'administration du produit par voie rectale. Personnellement, nous nous sommes bien trouvés de l'administrer sous forme de sirop.

Ils ont observé chez les malades traités, des douleurs abdominales, des coliques ou de la diarrhée.

H.A. POINDEXTER à Monrovia au Libéria a étudié 2 groupes : l'un, composé de 80 enfants âgés de 2 à 18 ans, recevait 0,30 g de Chloroquine par semaine à titre prophylactique, pendant 20 mois ; le second comprenait également 80 enfants du même âge qui recevaient la même dose hebdomadaire pendant 24 mois, a relevé 1 % de nausées ou vomissements.

J. CANET rapporte des crises douloureuses abdominales avec sueurs et poussées fébriles au troisième jour chez un nombre assez restreint d'individus.

- MANIFESTATIONS DERMATOLOGIQUES :

Sur 160 enfants qui ont reçu 0,30 g de Chloroquine par semaine, pendant plus de 20 mois, POINDEXTER a signalé dans 16 % des cas, du prurit. Il a relevé en outre, de l'urticaire et des oedèmes. BRUCE-CHWATT a rapporté 4 cas de ces manifestations. Pour cet auteur, le prurit semble avoir été plus généralisé chez les filles et se manifestait soit, sous une forme générale, soit, localisé à la région périnéale ou aux mains et aux pieds. Des antihistaminiques ont soulagé ces symptômes, mais sont restés sans effet dans certains cas.

- MANIFESTATIONS NERVEUSES :

26 % des enfants traités par POINDEXTER présentèrent des céphalées. CANET, en Indochine, a relevé des vertiges, de l'insomnie avec légère agitation dans 5 % des cas suivis. Elle fut traitée par la Méthopromazine.

D'autres auteurs (GUY DUSCHENAY, LACAPERRE et coll., W. BURCKARDT) citent pour leur part, des manifestations d'intolérance d'ordre auditif, causant des bourdonnements d'oreilles et des vertiges, de l'asthénie, des paresthésies cervico-faciales pouvant s'accompagner de diplopie.

JAMBON et coll. ont rapporté le cas d'une diplopie apparue brutalement chez un enfant de 11 ans, précédée de bourdonnements d'oreilles, et accompagnée de vomissements, évoquant le diagnostic de tumeur cérébrale. La négativité de toutes les explorations neurologiques et ophtalmologiques, la sédation des troubles après l'arrêt d'un traitement par la chloroquine, prescrit antérieurement pour une lambliaze, permettent d'incriminer ce médicament.

A propos de cette observation, les auteurs rappellent les divers troubles oto-neuro-ophtalmologiques qu'ils ont observés au cours de l'emploi des antipaludéens de synthèse et insistent sur les erreurs de diagnostic que peuvent susciter de tels symptômes, d'autant plus facilement que la Chloroquine est prescrite largement en des circonstances pathologiques souvent bénignes.

Les incidents les plus fréquents consistent en une paralysie acommodative passagère des procès ciliaires. Ils ont pour caractéristique d'apparaître très vite dans les deux heures qui suivent l'ingestion du médicament, d'atteindre leur maximum à la quatrième et réapparaître suivant le même mode après absorption de la dose ultérieure.

- MANIFESTATIONS RESPIRATOIRES :

Elles se résument en dyspnée ou essoufflement. POINDEXTER a signalé cet incident chez 8 % de ses 160 malades.

- MANIFESTATIONS RENALES :

H.A. POINDEXTER a rapporté 2 cas d'hématurie sans lésions rénales. Ce symptôme disparut après l'arrêt de la Chloroquine et reparut à l'essai de la reprise du médicament.

- ATTEINTES DE L'APPAREIL LOCOMOTEUR :

Elles consistent en douleurs articulaires, faiblesse musculaire,

tremblement (1 % selon POINDEXTER) apparaissant dans les premières semaines du traitement dont la prolongation peut entraîner de l'asthénie physique, de l'amaigrissement (GRUPPER, GOLDMAN, DUSCHESNAY), en dépit de régimes caloriques suffisants, enrichis en Vitamine B6.

On admet que ces diverses manifestations surviennent durant les quelques premières semaines de traitement et sont transitoires. La tolérance est, en réalité, très variable suivant les individus en fonction de susceptibilités individuelles.

En dénommant "Seaskiness syndrome" cet ensemble symptomatique, les auteurs anglo-saxons en évoquent, avec raison, l'origine centrale (avec excitation des VIIIème et Xème paires) de ces perturbations. L'absence d'hyperacidité gastrique et de dyspepsie est de règle. Pour des posologies supérieures à 250 mg par 24 heures, ces réactions sont de l'ordre de 60 % (CH. GRUPPER, BAGNALL)

Ces manifestations sont réversibles et souvent passagères. Cependant, chaque manifestation d'intolérance doit donner lieu à une réduction de dose ou à un arrêt momentané du traitement. Il ne paraît pas y avoir d'accoutumance à l'Antipaludéen, qu'est la Chloroquine et si, pour une raison quelconque, on doit l'interrompre momentanément, elle retrouve son activité dès qu'on reprend l'emploi.

Les auteurs précédents signalent que 8 à 12 % seulement des intolérants ne peuvent continuer le traitement. On peut considérer que 90 % des intolérants du début peuvent poursuivre ultérieurement la cure à plein dosage.

3°) LES INCIDENTS ET ACCIDENTS TARDIFS

Depuis que les indications de la Chloroquine ont été étendues au traitement de diverses collagénoses, des accidents nouveaux ont été notés. Il faut cependant préciser que la dose totale de Chloroquine est sensiblement plus élevée dans cette dernière application. Il n'est donc pas étonnant qu'à plusieurs reprises on ait observé des effets indésirables, le plus souvent attribuables à la posologie.

A/ LA CANITIE

Depuis ALVING, la canitie a été décrite par J. J. MEYER, de SCHMIDT, SHARVILL, CH. GRUPPER et DALL.

Pour THOMAS SAUNDERS et coll., la décoloration de la chevelure humaine en cours de traitement médicamenteux est un phénomène inhabituel. Ils ont constaté que seuls sont atteints les sujets blonds par suite de l'administration de phosphate de chloroquine. Pour ALVING, le changement de couleur pour une dose de 0,30 g (prise comme repère) se produisit et un individu sur deux fut décoloré après un traitement d'une semaine à la dose de 0,50 g ; cet effet disparut quand la posologie fut réduite. Les auteurs rapportent 10 observations, dont 3 enfants.

Cas n°1 : E.D., une fillette de 10 ans était traitée pour un lupus érythémateux subaigu avec une dose quotidienne de 0,25 g de chloroquine. Sa chevelure était blond-roux. Cette posologie ne provoqua pas de changement de coloration des cheveux. Puis avec une posologie de 0,75 g par jour, certaines zones de sa chevelure perdirent leurs pigments. Ce changement de couleur fut aisément vérifiable au moyen d'un filtre à lumière ultra-violet.

Tant que la posologie se maintenait à 0,25 g par 24 heures, il n'y avait pas de décoloration.

Cas n°3 : M.H., garçon de 10 ans fut traité pour fièvre rhumatoïde par la chloroquine, à la posologie de 0,25 à 0,50 g par 24 heures pendant trois mois. Sa chevelure, de roux, devint très pâle.

Cas n°6 : M.T., fillette de 11 ans, chatain-clair, se décolora après usage de la chloroquine (0,50 g par 24 heures), dans le traitement d'une maladie de Still. La patiente arrêta elle-même le traitement après observation des effets.

STEVANOVIC DANILO a rapporté un cas de canitie qui s'est développé après un traitement de courte durée à la chloroquine. Il administra pendant 24 jours, 3 fois 0,25 g du produit, soit un total de 18 g.

Au bout de ce traitement, il constata une décoloration qui obligea l'auteur à interrompre la cure pendant un mois. Les cheveux ne tardèrent pas à se recolorer. Après disparition de la canitie, de petites doses de chloroquine (0,30 g par 24 heures) ont été bien supportées et il n'eut plus de réaction de décoloration.

D'autres observations nous proviennent de BAUMER et SCHWIETE,

CHRISTIANSEN et BRODTHAGEN, HEMIN (après un total de 100 mg administrés en 30 jours) ainsi que de GYLLENSWARD (chez 3 enfants âgés de 6 à 14 ans, ayant reçu chacun 22,5 g de chloroquine).

CHAPTAL et coll. rapportent l'observation d'un enfant de 7 ans, atteint de dermatomyosite et chez qui est entrepris un traitement par la chloroquine à la dose de 0,60 g par jour. Un mois après le début du traitement apparaît un blanchiment progressif des cheveux, puis des sourcils et des cils, faits signalés aussi chez l'adulte. Le blanchiment commence à la racine des cheveux et ne gagne l'extrémité qu'avec la poussée du poil. Après arrêt de la chloroquine, les cheveux, sourcils et cils se recolorent progressivement à partir de la racine.

Cette décoloration des poils ne paraît pas liée à la disparition du matériel et de l'oxydase, mécanisme invoqué pour expliquer les canities ou leucotrichies qui atteignent d'emblée tout le poil, mais semble être due à l'élimination de la chloroquine par les cheveux, à haute concentration, ainsi qu'a pu le montrer SHARVILL en étudiant les cheveux blancs de même origine et en retrouvant la fluorescence de la chloroquine. Cette action du produit a été peut-être favorisée par les altérations de la trophicité des phanères, habituelle au cours de la dermatomyosite.

Dans une observation intéressante, H. HELWIG rapporte que depuis 6 ans, il connaît un garçon de 9 ans, aux cheveux blonds-foncés et atteint de la maladie de Chauffard-Still, rebelle à la thérapie. Avant l'utilisation de la chloroquine, les articulations du genou et du pied étaient constamment enflées, de façon plus ou moins prononcée. En plus, on notait chez ce garçon des poussées successives de fièvre, accompagnées de splénomégalies sans leucocytose, accélération de la sédimentation et légère anémie (M. STILL). Du 4-5 au 6-12-61, le garçon a reçu tous les jours, 2 comprimés de Résoquine à 0,25 g, soit une dose totale de 108,5 g de diphosphate de chloroquine correspondant à 65,10 g de chloroquine base. Pendant les années et particulièrement les mois précédant le traitement par la chloroquine, ni le traitement par Antibiotiques, ni celui de la prédnisone, n'avaient pu libérer le malade des enfllements articulaires et des poussées de fièvre. Pendant la chloroquino-thérapie, le malade a continué à recevoir 5 mg de prédnisone par jour et toutes les 4 semaines, 1.200.000 U de Benzathine-Pénicilline.

Après quelques semaines seulement de ce traitement combiné, le garçon a été, pour la première fois, libéré des phénomènes articulaires. Six mois après l'arrêt de l'administration de chloroquine, ces phénomènes inflammatoires sont restés absents. Toutes les 4 à 6 semaines cependant,

on peut encore observer, grâce à une courbe très précise de la température, une brève élévation de la température allant jusqu'à $38^{\circ},5-39^{\circ}\text{C}$; en général, cette élévation ne se maintient que pendant quelques heures. Un érythème nouveau typique sur les jambes est apparu périodiquement avant et encore une fois vers la fin du traitement par la chloroquine, érythème qui a toujours été accompagné d'un test négatif de la tuberculine.

Après administration d'une dose totale de 70 g de chloroquine, les cheveux et les cils de l'enfant commençaient à se décolorer progressivement.

Clinique : La canitie peut être localisée aux sourcils, aux cils, aux poils de l'aisselle, au cuir chevelu. Assez capricieuse, elle peut être limitée ou généralisée, favorisée par l'exposition à la lumière solaire. Les formes étendues s'observent chez les sujets blonds (HELWIG, FRIEDERICH, ROBINSON).

L'apparition du blanchiment peut être brusque. La repigmentation se refait après arrêt du traitement, dans des délais variables (6 semaines à 4 mois). Elle peut persister dans certains cas.

Pathogénie : Elle est controversée. Deux séries de travaux ont été effectuées. SAUNDERS et coll. se sont livrés à une étude expérimentale sur certains diptères (*Phormia Regina*) dont les yeux contiennent un pigment dérivé de tryptophane, chez des poulets dont la teinte ressemble à celle des cheveux blonds, chez des poulets noirs et des cobayes de différentes couleurs.

Seule l'injection de chloroquine dans l'oeuf de poulet "blond" provoqua une décoloration de l'individu. Les auteurs remarquent :

- que chez l'homme, les sujets blonds sont atteints avec prédilection, les bruns très rarement. Cette atteinte n'est pas observée dans les races jaune (à cheveux foncés) et noire.
- que la chloroquine n'est pas présente dans les cheveux.
- qu'il est peu probable qu'elle intervienne dans le métabolisme tyrosine-mélanine et que d'ailleurs la chloroquine n'inhibe pas la tyrosinase.
- qu'il est probable que le pigment des cheveux blonds dérive, lui, du tryptophane ; que ce pigment et, à fortiori, sa formation sont très mal connus et qu'il semble bien que la chloroquine interfère avec le métabolisme de ce dernier pigment.

Dans la discussion qui suivit cette publication, H. BLANK fit remarquer que le Carbamate de Mephesenine était capable, lui aussi, de provoquer une dépigmentation ; que, dans ce cas, une diminution du taux de l'Hormone Mélanotrope hypophysaire avait pu être prouvée et qu'un semblable mécanisme était peut-être en cause avec la chloroquine.

Quoiqu'il en soit, le mécanisme de la canitie est loin d'être pleinement élucidé.

NOTRE OBSERVATION PERSONNELLE

D. Fabrine, (Observation n° 9257), née le 19 février 1959, est hospitalisée dans le service de Médecine Infantile de la Clinique de l'U. G. M. R. de Lyon (Docteur L. GAILLARD), adressée par le Docteur J. LAUFER, le 30 août 1962, pour Angine, température à 38°5 et douleur de la hanche gauche.

Antécédents héréditaires : La mère, 30 ans, est en bonne santé et n'a rien eu de particulier. Le père, 33 ans, a eu, à l'âge de 16-17 ans, une pleurésie séro-fibrineuse. Depuis, il se porte bien. La grand'mère paternelle a des migraines ; le grand'père paternel a souffert de rhumatisme articulaire aigu dans son jeune âge.

Antécédents collatéraux : Fabrine est fille unique. Sa mère a eu une fausse couche.

Antécédents personnels : L'enfant pèse 3,200 kg à la naissance. Grossesse et accouchement sont normaux. Pas de réanimation. On note plusieurs épisodes de rhino-pharyngite, angines et otites (une tous les hivers).

L'histoire actuelle débute le 12-8-62 : L'enfant fait une poussée thermique à 39° qui cède spontanément le lendemain. Le 16, nouvelle poussée à 39°. L'enfant se plaint de douleurs dans le genou gauche. Le médecin découvre une angine et prescrit de l'Erythromycine. La température cède dès le lendemain. L'enfant reste anorexique. Le 28, la fillette passe une nuit très agitée. La température est à 38°5, pour atteindre 38°6 le 29. L'enfant préfère rester couchée, se plaint de douleurs au niveau de la cuisse et du genou gauche. Aucune tuméfaction ni rubéfaction de l'articulation.

Le 30, à l'entrée dans le service : Il n'y a ni douleur spontanée, ni arthralgie à la mobilisation de la hanche ; aucune limitation des mouvements. On note à ce moment :

Il ne peut s'agir d'un rhumatisme articulaire aigu, car si la V.S.

est à 40 % et le Fibrinogène à 5,30 g, par contre, l'enfant est apyrétique, l'auscultation cardiaque et l'Electro-cardiogramme sont normaux, de même que les taux d'Anti-enzymes streptococciques (Anti-Hyalurine-dase, Anti-Streptolysines O et Anti-Streptokinases). L'enfant ne présente aucune manifestation pathologique dans le service et rentre chez elle le 5 septembre.

Elle nous revient le 10, car il existe une température à 40°, une douleur très vive au niveau de la hanche.

Le Bouillaud reste excluformellement l'ostéomyélite, très peu probable étant donné que : - l'affection traîne depuis un mois,

- l'évolution s'est faite par poussées (la 4ème ayant motivé le retour dans le service), d'ailleurs, la ponction articulaire est restée blanche.

- il n'existe pas de syndrome infectieux évident.

On constate une légère amyotrophie de la cuisse gauche. Le foie déborde de 4 travers de doigts les fausses côtes. On pratique une série d'examens :

- Vitesse de Sédimentation : 60 %.

- Hémogramme	: G. R.	4.060.000
	: G. B.	14.200
	: Hémoglobine	82 %
	: Val. Glob.	0,91
	: Polyn. Neut.	79 %
	: Lymphocytes	10 %
	: Mono	11 %

- Mac Lagan : 3,3 U.

- Anti-enzymes, anti-streptococciques : Anti-hyaluronidases = moins de 5000 U
- : Anti-streptolysines 0 = moins de 50 U
- : Anti-streptokinases = taux normal.

- Radiographie du bassin et du genou : Pas de lésion osseuse traumatique visible. Pas d'anomalies des articulations coxo-fémorales.

- Examen ophtalmoscopique : Léger strabisme (corrigé).

- Prothrombine : 47 g %.

- Compte d'Addis : Hématies 950/'
: Leucocytes 400/'

- Biopsie hépatique : Aucune lésion, ni fondamentale, ni dégénérative (Prof. LARBRE).

- Biopsie musculaire : Tissu normal, oedème interstitiel peu marqué, sans aucune lésion inflammatoire (Dr. BOURGEOIS).

- Recherche : d'Anti-corps anti-nucléaires { Négatives (Prof. Thivolet).
: de cellules d'Hargraves

- Electro-myographie (Dr. BOUILLAT) : Pas de signes d'atrophie neurogène et on ne peut pas non plus retenir une atteinte myogène.

- Protéines : Dosage 67,5 g

: Electrophorèse sur papier :	Albumines	48,5 %
	: Alpha 1 globulines	7,4 %
	: " 2 "	23,8 %
	: Béta "	11,1 %
	: Gammas "	9,2 %

A l'issue de ce bilan, le diagnostic ne peut être affirmé formellement. En effet, l'augmentation considérable des Alpha 2 globulines à l'électrophorèse sur papier, l'accélération de la vitesse de sédimentation et l'atteinte polymusculaire plaident très fortement en faveur d'une polymyosite. Malheureusement, l'absence des cellules d'Hargraves et d'anticorps anti-nucléaires (Pr. Thivolet), le caractère normal de la biopsie hépatique et douteux de la biopsie musculaire, ne permettent pas d'affirmation formelle.

L'enfant sera traitée, malgré tout, comme telle avec : Delta-Cortisone 3 mg/kilo de poids (elle pèse 15,200 kg), soit 45 mg/24h. Benzathine-Pénicilline 1.200.000 U tous les 15 jours, - Chloroquine 150 mg/24 h., - Pyridoxine 500 mg/24 h.

Sous l'influence de cette thérapeutique, la température et la douleur cèdent très rapidement. Mais, l'examen révèle une hypotonie très importante du quadriceps gauche et atrophie. La vitesse de sédimentation baisse de 60 % à 30 %.

Ce traitement sera poursuivi sans interruption pendant près de trois mois, les doses de Chloroquine et de Delta-Cortisone étant simplement progressivement baissées. Au bout de 2 mois de traitement, on constate une décoloration de la racine des cheveux, mais comme il n'existe aucune manifestation ophtalmologique, le traitement est continué sans changement (la dose de Delta-Cortisone était ramenée à 10 mg/24 h. le 30 novembre pour être supprimée complètement le 15 juin 1963). Son état continuera à s'améliorer.

L'enfant a été revue en septembre 1963. Un nouvel examen ophtalmoscopique n'a rien révélé de particulier. On constate un blanchiment presque complet de ses cheveux. L'amélioration biologique permet de baisser la dose journalière de Chloroquine à 100 mg.

En février 1964, on revoit la petite malade : Depuis que les doses de Chloroquine ont été diminuées, ses cheveux se recolorent. Les yeux sont toujours normaux.

Nous nous trouvons en somme, devant une fillette de 5 ans, atteinte de polymyosite probable, soumise à un traitement continu à la Chloroquine depuis 19 mois et ayant présenté, au deuxième mois de la cure, malgré la Pyridoxine, un blanchiment des cheveux, actuellement en voie de régression du fait de la simple diminution de la dose administrée.

B/ LES MANIFESTATIONS CUTANEES

Les accidents cutanés provoqués par la Chloroquine sont, en opposition avec les précédents, indépendants de la posologie utilisée. Ils surviennent aussi bien avec les doses faibles (100 - 200 mg/24 h.) qu'avec les doses élevées (400 - 600 mg/24 h.). En général, ils apparaissent plusieurs semaines ou mois après le début du traitement. Jamais ils ne revêtent un caractère de gravité ; ils ne se reproduisent pas lors de la continuation ou de la reprise du traitement.

- DERMATOSES :

Ce sont les plus fréquents de ces incidents. On observe des éruptions lichénoïdes (Graize), des réactions du type de la maladie sérique (BAGNALL). A ce propos, il faut noter que des cas de lichen plan et d'urticaire traités, d'ailleurs sans succès par la chloroquine, n'ont pas été aggravés.

Récemment, Ch. GRUPPER a publié un cas de parakératose généralisée, polymorphe, en médaillons circinés et en placards lichénoïdes et vésiculeux.

P. TEMINE a rapporté un cas d'éruption eczématiforme où la notion de sensibilisation a été confirmée par les tests cutanés.

Dans 60 % des cas de réactions cutanées, il suffit de suspendre le traitement pour que tout rentre dans l'ordre et la reprise peut se faire normalement.

- LES TROUBLES DE LA PIGMENTATION

Des atteintes de la peau et des muqueuses ont été observées chez des malades atteints de lupus érythémateux chronique par P. de GRACIANSKY, CH. GRUPPER, plus récemment par E. YOUNG et par P. LAUGIER. Il s'agit d'une pigmentation bleue ardoisée localisée à la voûte du palais, et au lit des ongles des pouces, localisations auxquelles peuvent s'adjoindre soit l'atteinte des faces antérieures des deux jambes, soit celle de la muqueuse buccale et de la face.

Les cas décrits par E. YOUNG étaient à localisations ano-vulvaires. Dans l'observation de P. LAUGIER, la pigmentation bucco-faciale se compliquait d'une éruption érythémateuse du tronc et du bras. Celle-ci disparut après administration d'un anti-histaminique et arrêt de la chloroquine, - se reproduisit lors d'un essai de reprise du traitement. Les pigmentations, quand elles sont isolées, ne sont pas, pour GRUPPER, une contre-indication à la continuation de la chloroquine.

Ces mêmes troubles de la pigmentation ont encore été décrits par J.L. DALL et J. KEANE chez des malades traités pour lupus érythémateux disséminé et polyarthrite chronique évolutive.

Histologiquement, on observe une surcharge mélanique et hémossidérinique du chorion.

C/ LES ATTEINTES OCULAIRES

- LES KERATOPATHIES

Les kératopathies par chloroquine sont des complications connues depuis REESE, CHAMBERLAIN et BOLES. Le premier type de kératopathie avait été observé aux Etats-Unis d'Amérique avec la Mèpacrine (quinacrine, atébrine), notamment chez des ouvriers manipulant le produit dans les ateliers de fabrication (Ida Mann). L'emploi de la chloroquine à doses élevées et prolongées contribua à rendre plus fréquent ce type d'incident qui a fait l'objet d'une étude détaillée de la part de H.E. HOBBS et C.D. CALNAN. Les malades qui en sont atteints accusent les troubles suivants : vision ternie ou brumeuse, impression de halos autour des objets de couleur, irritation des yeux, impression de champ visuel restreint, images dansantes. L'impression de halos est le signe le plus habituel de l'atteinte cornéenne. Il peut, au premier abord, évoquer le développement d'un glaucome congestif. La vision est comparable à celle que l'on provoque artificiellement par un film-écran de poudre de lycopode. C'est l'examen du patient à l'aide du biomicroscope qui permet le diagnostic. Toutefois, il n'y a pas une corrélation absolue entre l'état de la cornée et les troubles perçus.

Les modifications de l'état cornéen intéressent le stroma immédiatement sous-jacent à la capsule de Bowman. Elles apparaissent sous des formes variées : lignes de dépôt blanchâtres incurvées, concentrées

dans la zone sous-pupillaire, même aspect ressemblant à une pigmentation jaunâtre ; dépôts disposés comme les lignes de force d'un champ magnétique ; aspect en lignes radiées partant du centre de la cornée ; aspect d'un flou diffus.

Ces lésions peuvent s'accompagner d'une baisse de l'acuité visuelle après correction ; des cas de diplopie surajoutée ont été signalés (JACOB et coll., S. J. GOLDMAN, F. KALSBECK). Ces dépôts cornéens peuvent persister pendant six mois après l'arrêt du traitement. Si dans quelques cas, des traitements antérieurs par l'or et le bismuth peuvent être aussi incriminés (G. H. LEWIS), la plupart du temps la chloroquine suffit à la déclencher et la notion de leur apparition plus précoce avec les fortes doses est certaine (L. L. CALKINS).

Un cas récent a été rapporté par Mme S. BRAUN-VALLON et coll. : Jacques M. (dossier Enfants Malades, 52452), 17 ans, était traité pour une périartérite noueuse par 40 mg de Cortancyl par jour lorsqu'il fut examiné pour la première fois au mois de février 1961. Cet examen oculaire était rigoureusement normal. Au mois d'octobre 1962, son médecin décida de diminuer les corticoïdes et d'ajouter 1 gramme de Plaquénil par jour. Quatre mois plus tard, le contrôle ophtalmologique permit de découvrir :
 - une acuité visuelle normale ;
 - un fond d'oeil normal ;
 - mais une discrète opalescence granitée des couches superficielles de la cornée. Le champ visuel était intact ainsi que la vision des couleurs. L'électrorétinogramme décela une diminution très nette de l'amplitude des ondes "b" en ambiance photopique avec une remontée au cours de l'adaptation à l'obscurité.

On arrête immédiatement le Plaquénil (dose totale 130 grammes). Lors des contrôles ophtalmologiques ultérieurs, on constata la disparition de la surcharge cornéenne, l'amélioration des anomalies électriques.

En conclusion, chez ce patient traité, peu de temps mais à fortes doses, par les antipaludéens de synthèse, on a pu observer une surcharge cornéenne et des altérations infracliniques de l'électrorétinogramme.

Sur 72 malades traités par P. HENKIND et coll. en ophtalmologie, dont 51 cas de lupus érythémateux généralisé, 13 cas de polyarthrite chronique évolutive, 8 cas de lupus érythémateux chronique, 45 avaient reçu ou recevaient des anti-malariques ; il s'agissait de chloroquine, 250 à 700 mg par jour : Hydroxychloroquine à raison de 200 à 400 mg par jour dans 6 cas, 1 ou 2 comprimés par jour de Triquin dans 4 cas, et 100 mg par jour de Quinacrine dans 1 cas.

Un examen oculaire complet a permis d'observer divers symptômes : halos (7 cas), troubles de l'accommodation et photophobie (4 cas), réactions douloureuses oculaires (3 cas), diplopie transitoire (2 cas), vision assombrie ou vague (6 cas).

En outre, une diminution, ou une absence de sensibilité de la cornée a été notée chez 29 malades sur 56 ; 36 malades présentaient des dépôts de la cornée et 33 d'entre eux avaient été traités par la chloroquine. Sur 52 malades examinés, 19 présentaient des opacités subcapsulaires de la pupille, unilatérales dans 10 cas.

Chez 2 autres malades, on a relevé des altérations pigmentaires de la rétine.

En conclusion, les auteurs disent que des lésions de la cornée s'observent fréquemment chez des malades soumis à un traitement prolongé et massif avec de la chloroquine seule ou combinée à la quinacrine et à de l'hydroxychloroquine.

NOTRE OBSERVATION PERSONNELLE

Evelyne D. (Observation N° 9258), née le 8 mars 1952, est hospitalisée dans le Service de Médecine Infantile de la Clinique de l'U.G.M.R. de Lyon (Docteur L. GAILLARD), le 6 septembre 1962, adressée par le Docteur R. CHAUX, avec le diagnostic de maladie de Bouillaud récidivante.

Antécédents héréditaires : Aucun fait particulier à signaler chez la mère, 46 ans, et chez le père, 60 ans, qui sont tous deux en bonne santé.

Antécédents collatéraux : Evelyne a deux soeurs jumelles qui se portent très bien.

Antécédents personnels : L'enfant pèse 4 kg à la naissance. Accouchement normal ; pas de réanimation. Elle fait ses premiers pas à 16 mois. En 1954, l'enfant est traitée pour une fièvre typhoïde. Elle présente une Primo-Infection tuberculeuse en 1960. Elle a souffert également de rougeole et de varicelle qui ont, toutes deux, très bien guéri sans aucune complication.

L'affection en cause débute en mars 1961 ; à cette date, elle présente une angine avec épisode fébrile, à 40°7, traitée par injection quotidienne de Pénicilline pendant 8 jours. A la fin de ce traitement, l'enfant

se plaint d'arthralgies du poignet droit, des genou et cheville droits qui auraient été très enflés. L'enfant est alors hospitalisée à Vichy, d'avril à juillet 1961, traitée par le Delta-Cortisone (dose non précisée) puis, envoyée 3 mois au Centre de Rhumatologie d'Aix-en-Provence où le traitement aurait été poursuivi (Extencilline + Delta-Cortisone, doses inconnues). Revient dans sa famille en octobre de la même année avec comme traitement :

- Pénicilline 1.000.000 U par semaine,
- Delta-Cortisone 30 mg par jour au début, puis 15 mg par jour par la suite.

Les parents affirment avoir fait ce traitement très régulière - ment.

Mais, en mars 1962, sans que le traitement ait été arrêté, l'enfant rechute avec, de nouveau, arthralgies des coude, poignet, genou droits, et température. Le diagnostic de Rhumatisme articulaire aigu n'a reposé que sur une fluxion articulaire de la cheville et une impotence douloureuse du coude. A ce moment :

- Fibrinogène à 6,35 g.
- Vitesse de sédimentation à 52 %.
- Anti-Streptolysines : Normales.

Nouvelle fluxion tibio-tarsienne au 10ème jour sous traitement Delta-Cortisonique (dose 30 mg/24 24h.), Pénicilline quotidienne pendant 8 jours, puis 1 dose hebdomadaire. Un deuxième médecin qui voit l'enfant ajoute au traitement 1 gramme d'Aspirine par jour. Une amélioration est constatée. Retour à l'Extencilline hebdomadaire d'avril à juillet.

Trois semaines avant son entrée dans le service, l'enfant se plaint de céphalées, vomit plusieurs fois pendant 2 jours ; la température est à 38°5. L'enfant est remontrée à son Médecin qui parle pour la première fois d'un souffle systolique, et la température persiste, 38°-39°5. On décide alors d'hospitaliser l'enfant.

Ainsi, de mars 1961 à septembre 1962, cette enfant a été soumise à une Corticothérapie presque permanente avec une posologie correcte pour un rhumatisme articulaire (de 15 à 30 mg par 24 heures pour un poids d'un peu plus de 30 kg) ; mais, cette thérapeutique n'a jamais pu être diminuée sans qu'apparaisse une rechute.

A l'entrée dans le service, cette fillette est relativement en bon état général. Elle pèse 37,500 kg et mesure 1,36 m. On note le jour même : "Cette enfant présente des anomalies difficilement admissibles pour un rhumatisme articulaire aigu" .

1°) Du fait de l'échec du traitement qu'elle a reçu et en particulier de la persistance de la température malgré une corticothérapie intense

et prolongée.

- 2°) Parcequ'elle présente de nombreuses rechutes malgré une pénicillinothérapie prophylactique à vrai dire mal conduite.
- 3°) Parcequ'il existe depuis un mois et demi une éruption cutanée des coudes, des avant-bras, de la paume de la main, des genoux, des pieds, des mollets, mais respectant à peu près le tronc ; éruption constituée par des marbrures violacées, sans relief.
- 4°) Parcequ'il existe un déficit musculaire indéniable ; il est localisé aux membres et remonte au maximum à 3 mois, d'après les parents ; il est associé à une hypotonie musculaire et une amyotrophie particulièrement nette au niveau du triceps droit où elle s'accompagne d'une légère rétraction du tendon d'Achille.
- 5°) Parceque, outre les douleurs articulaires, l'enfant se plaint de myalgies, particulièrement nettes au niveau du triceps-sural droit.

Tous ces éléments sont très évocateurs d'une maladie de Libman Sachs et non d'un Bouillaud. Quant au souffle systolique, il est certainement anorganique.

On va entreprendre les examens nécessaires, étant admis à priori que leur interprétation sera vraisemblablement délicate, étant donné la corticothérapie à laquelle était soumise cette enfant :

- . La radiographie pulmonaire est normale.
- . L'Electrocardiogramme ne révèle aucune anomalie.
- . Il est constaté une ostéoporose généralisée.
- . La vitesse de sédimentation est 33 %.
- . Taux d'anti-corps streptococciques dans le sang :
 - Anti-hyaluronidases : Moins de 5.000 U T.R.U. par cc.
 - Anti-streptolysines O : 500 U
 - Anti-streptokinases : Taux normal.
- . Protéines : - Dosage 74 g.
 - Electrophorèse sur papier : Albumines 45,9
 - : Alpha 1 globulines 8,1
 - : Alpha 2 " 18,9
 - : Béta " 13,7
 - : Gammas " 13,4
 - Immuno-Electrophorèse (Dr. MANUEL)
 - : Légère élévation des haptoglobines
 - : Pas de béta A globulines visible
 - : Les gammas globulines sont diminuées
- . Compte d'Addis : G.R. 400/'
 - : G.B. 2.800/'
 - : Alb. traces

- . Recherche - des Agglutinines Anti-leucocytes : Positive +++ {
 - des " Anti-plaquettes : Négative { Dr Jouvenceaux
- . Hémogramme : G.R. 4.800.000
 : G.B. 2.000
 : Hémoglob. 11,7 %
 : Val. Glob. 0,90
 : Pol. Neut. 80 %
 : Lymphoc. 4 %
 : M. Mono 12 %
 . Mono 4
- . Fibrinogène 6,5 g.
- . Biopsie cutanée (Pr. Coudert) : Epiderme épaissi et homogénéisé avec kératose dense en surface ; pas de follicules pileux visibles sur le prélèvement ; pas d'infiltration cellulaire du derme ; pas de modification apparente du collagène. Rien ne permet de parler de lupus érythémateux dans cette kératose.
- . Biopsie musculaire (Pr. LARBRE) :
- 1°) Les fibres musculaires elles-mêmes sont normales sans lésions dégénératives ni atrophiques.
- 2°) Par contre, on observe en trois points nettement séparés de petits infiltrats en couronne périvasculaire constitués par des lymphocytes et des plasmocytes et quelques histiocytes ; ces infiltrats sont bien limités. Les vaisseaux qui en sont entourés sont une fois une veinule, une fois une artériole et un capillaire, 5 fois. Leur paroi elle-même est respectée sans thrombose, sans nécrose fibrinoïde ou hyaline.
- Le caractère limité et périvasculaire de ces lésions inflammatoires est peu en faveur d'une infection de type polymyosite. D'autre part, l'absence de lésions pariétales, en particulier sur l'artériole, ne permet pas d'affirmer le diagnostic de péri-artérite noueuse.
- . Recherche de cellules d'Hargraves (Pr. THIVOLET) et d'Anticorps Antinucléaires : Négative.

Malgré la négativité de la plupart de ces examens, liée à la corticothérapie poursuivie pendant un an, l'élévation du taux des Alpha 2 globulines, l'immuno-électrophorèse et l'existence d'agglutinines antiplaquet-taires, semblent permettre d'affirmer la lupo-érythémato-viscéríte disséminée à forme rhumatismale. On soumet l'enfant à la triple associa-tion : Delta-Cortisone

: 100 mg/24 h., soit 3 mg/kg, dose qui sera administrée sans changement pendant 3 se-maines, puis baissée progressivement.

: Benzathine-Pénicilline : 1.200.000 U tous les 15 jours et surtout,

: Chloroquine : 300 mg/24 heures.

En mai 1963, soit 7 mois après le début du traitement par la chloroquine, l'enfant se plaint d'une "vue trouble". L'examen ophtalmoscopique pratiqué (Madame le Dr. JAMBON-GENET) montre : "VOD et VOG = 10/10^e sans correction de loin ; et de près, lit P2. La vision binoculaire est normale ainsi que la motilité intrinsèque et extrinsèque. Dès que l'on observe la fillette à la lumière ordinaire, on est frappé par un aspect terne et grisâtre, on pourrait dire "sale", de l'aire pupillaire et de l'iris comme s'il s'agissait d'une descemetite dense ou d'un trouble de la chambre antérieure. En fait, à l'examen au biomicroscope on note une infiltration sous-épithéliale en semis poussiéreux très fin, répartie sur toute la cornée. Cette infiltration n'est cependant pas tout à fait régulière et l'on distingue une plus grande densité suivant les lignes arciformes, et quelques unes spiroïdes, plus nettement visibles dans la moitié inférieure au-dessous du centre de la cornée. La chambre antérieure est claire. L'iris présente une coloration normale, il est libre, on ne note aucune synéchie. Le cristallin est intact et le vitré, clair. On ne note en somme aucun signe inflammatoire, aucun signe d'uvéïte. Le fond d'oeil est normal, on ne note aucune lésion musculaire.

A la même période, on constate chez la petite malade, une décoloration de la moitié proximale des cheveux qui est presque complètement blanche et s'oppose à la moitié distale qui a conservé sa teinte chatain naturelle. La souplesse n'est pas modifiée. Les cheveux ne sont ni secs, ni cassants. Les cils et les sourcils sont également décolorés (cf photo).



On arrête le traitement à la chloroquine et on augmente la corticothérapie pour compenser cet arrêt.

Début septembre, 3 mois après l'arrêt de la chloroquine, l'enfant est soumise à un nouvel examen ophtalmologique. Les lésions cornéennes précédemment constatées ont complètement disparu, la cornée est claire des deux côtés. Il n'existe plus de dépôts farineux rétrocornéens.

Les cheveux se recolorent par la racine. On a même l'impression que les segments antérieurement atteints sont moins blancs qu'auparavant.

L'enfant revient dans le Service le 4 novembre 1963 : La chevelure continue à se recolorer et a pris une teinte tricolore : chatain à la racine sur environ 2 cm, - décolorée sur 7-8 cm, - puis à nouveau chatain.

Au point de vue ophtalmologique, la cornée est toujours normale. A noter que l'enfant est en excellent état ; les examens biologiques sont normaux. L'enfant est soumise à une petite corticothérapie permanente de sécurité, mais mène une vie normale.

En somme, fillette de 6 ans 1/2, soignée pour maladie de Libman Sachs, traitée par Benzathine-Pénicilline, Delta-Cortisone, Chloroquine, ayant présenté des dépôts cornéens et une décoloration des cheveux, provoquée par la chloroquine, car ces troubles ont guéri, pour le premier, ou sont en voie de disparition par la simple suppression de ce médicament.

- RETINOPATHIES

Depuis 1957, les auteurs américains (GOLDMAN, STERNBERG et LADEN, 1959), anglais (HOBBS, SUSBY, FREEDMAN) ont attiré l'attention sur une complication plus sévère que les précédentes et touchant la Rétine.

Le récent rapport de HOBBS concerne trois cas relatifs à des malades atteints de lupus érythémateux ou de polyarthrite chronique évolutive.

CH. GRUPPER, P. BREGEAT et P. JUGE en ont publié un. Y. BUREAU a signalé un cas de Névrite optique survenue après plusieurs années de traitement par la chloroquine.

Ces rétinopathies sont exceptionnelles ; elles semblent favorisées :

- 1°) Par des traitements prolongés ;
- 2°) Par des prédispositions individuelles (carences, dénutrition, intoxications surajoutées, tabac, alcool) ;

elles se sont montrées irréversibles. HOBBS signale qu'on s'est efforcé, sans résultat, de reproduire expérimentalement ces rétinopathies chez le lapin. Les doses utilisées, 12 à 20 mg/kg pendant quelques jours, ne correspondent pas aux conditions de la clinique.

Depuis, d'autres observations ont été publiées en France et à l'étranger. Nous apportons un cas récent publié par Mme le Docteur S. BRAUN-VALLON, M. M.G. PERDRIEL et J.J. ARON dans leur travail sur les Altérations de la Rétine au cours du traitement par les antipaludéens de synthèse.

Armelle P..... (dossier Enfants Malades, 12490) était âgée de 12 ans en 1957, quand on porta le diagnostic de lupus érythémateux disséminé. Elle présentait en effet des érythèmes, de la fièvre, des douleurs articulaires et des cellules L.E. dans le sang.

Un traitement par le Cortancyl (40 puis 20 et enfin 10 mg par jour) et par la Nivaquine (600 mg par jour) fut alors entrepris, traitement dont l'effet fut assez remarquable pour stabiliser sa collagénose. Son histoire oculaire fut d'abord émaillée d'incidents mineurs : un zona ophtalmique sans gravité, une myopie axiale corrigée dès l'âge de 14 ans. Au mois de juin 1962, le lupus était stabilisé : on notait par intermittences des cellules L.E. dans le sang et le compte des hématies/minute dans les urines était de 1.000 cellules. Le traitement était resté identique.

L'examen ophtalmologique de contrôle permet de constater :

- Une acuité visuelle de 10/10' à chaque oeil avec correction de sa myopie ;
- Une transparence cornéenne et cristallinienne normales ;
- Au fond d'oeil : papilles et rétines étaient normales mais les artères étaient fines, brillantes, modifications que l'on avait tendance à mettre sur le compte de la collagénose.

Six mois plus tard, en janvier 1963, le traitement comportait alors quotidiennement 5 mg de Cortancyl et 400 mg de Plaquénil, la jeune malade se présentait à la consultation pour un changement de verres. A la grande surprise du spécialiste, l'acuité visuelle corrigée ne dépassait plus 1/10è à droite et 3/10è à gauche. L'examen du fond d'oeil permit de découvrir un aspect "poivre et sel" des régions maculaires ; les artères étaient très fines et brillantes. L'examen campimétrique objectiva

une périphérie normale alors qu'il existait des scotomes centraux aux cartons d'Amsler : absolu à droite, relatif à gauche. La vision des couleurs était normale. L'électrorétinogramme montra des altérations nettes surtout en ambiance photopique, avec diminution de l'amplitude des ondes "b" et extinction sous stimulus rouge.

Devant ce tableau, on arrêta immédiatement le traitement par le Plaquénil : Armelle a reçu depuis 5 ans plus d'un kilogramme de Plaquénil et de Nivaquine. Actuellement, la vision de loin est de 0,1 à droite, 0,2 à gauche non améliorable ; de près, elle lit le n°5 de l'échelle de Parinaud. Au fond d'oeil les régions maculaires ont un aspect granité saupoudré de points jaunâtres. La périphérie rétinienne est normale. Le champ visuel est inchangé. L'électrorétinogramme s'est un peu amélioré : ambiance photopique et une remontée nette de la réponse après quinze minutes d'adaptation à l'obscurité.

En conclusion, lors d'un traitement au long cours d'une collagénose, par les antipaludéens de synthèse, on a vu apparaître une rétinopathie centrale grave de pronostic réservé.

L'analyse de ces deux observations (Enfants Malades N°52452 et 12490) permet aux auteurs de signaler quelques points intéressants :

- La durée du traitement avant l'apparition des altérations rétiniennes peut être très courte : quatre mois ont suffi chez leur malade n°52452.
- La dose totale de médicament peut être inférieure à 200 grammes (130 grammes chez un de leurs malades, 175 en deux cures chez une autre).

Pourtant, bien souvent cette atteinte est bien plus tardive et selon OKUN et coll. cette rétinopathie apparaît après au moins un an de traitement et pour une dose totale de 200 grammes.

Le contrôle de l'électrorétinogramme au cours du traitement par les antimalariques a permis de découvrir l'atteinte infra-clinique de la rétine, que rien ne permettait de soupçonner (malade n°52452). Ce contrôle permet de confirmer l'altération électrique en ambiance photopique signalée par HOBBS.

Le rétrécissement artériel a précédé de plus d'un an l'installation de la dégénérescence maculaire chez une des malades.

Enfin, il convient de signaler que leurs malades étaient atteints d'une affection au cours de laquelle on a coutume d'observer des altérations vasculaires : un lupus érythémateux disséminé, une périartérite noueuse.

On peut donc se demander s'il ne convient pas de proscrire les antimalariques de synthèse lors d'affections comportant une atteinte vasculaire ou chez des sujets dont le système vasculaire est défectueux (hypertendus, scléreux, diabétiques par exemple).

En conclusion, la gravité de l'atteinte rétinienne au cours de ces traitements doit entraîner une surveillance ophtalmologique constante, portant sur l'acuité visuelle, le champ visuel, l'examen du fond d'oeil, l'étude de la vision des couleurs, mais, sachant que les lésions rétiniennes une fois constituées sont définitives et ayant constaté la possibilité d'atteintes fonctionnelles infra-cliniques réversibles, il paraît indispensable de faire pratiquer des électro-rétinogrammes systématiques, tous les trois mois, lorsque les antipaludéens de synthèse doivent être prescrits, et de cesser le traitement dès qu'une altération est constatée.

4°) INCIDENTS METABOLIQUES

Des groupes importants de lupiques traités par la chloroquine ont été surveillés quant à leur fonction rénale et hépatique. L'épreuve de Van Slyke, les tests de la fonction hépatique se sont plutôt normalisés. Les mêmes constatations ont été faites par FAUVERT et SCHNEIDER chez les paludéens. Le taux de prothrombine, s'il est abaissé, se normalise. Le métabolisme des glucides n'est pas perturbé et les diabétiques soumis à la chloroquine n'ont pas leurs besoins augmentés.

Alors que la chloroquine, agent protecteur, peut déclencher une photosensibilisation (P. TEMINE) de même qu'elle s'est avérée capable (à des doses de 200 à 400 mg par jour) d'améliorer des cas de porphyries cutanées (M.D. COLOMB), elle peut, paradoxalement, déclencher une crise de porphyrinurie (M.J. DAVIS, C.W. MARSDEN). Les urines émises sont rouges vineuses et la nature des porphyrines peut être identifiée par les méthodes appropriées. Ce trouble métabolique s'accompagne de troubles digestifs (nausées, vomissements, douleurs abdominales à type de crampe) et des lésions symptomatiques, bulles des parties découvertes et pigmentation résiduelle. Il faut retenir le fait que, comme dans le cas de porphyrie cutanée tardive de l'adulte, l'atteinte hépatique en

particulier d'origine éthylique, joue aussi un rôle qui a été vérifié cliniquement dans les formes de porphyrie après chloroquine.

5°) INCIDENTS DU SEVRAGE

Un seul auteur (BRUCE-CHWATT), à notre connaissance, a rapporté des cas de dépression nerveuse, manifestée dans un délai d'une semaine après avoir arrêté l'absorption du remède.

Signalons enfin, pour terminer, que ces troubles, nombreux et variés, précoces et tardifs, sont susceptibles de s'associer pour réaliser des tableaux polymorphes. C'est ainsi, par exemple, que notre deuxième malade a présenté simultanément une canitie et une kératopathie.

5°) CONCLUSIONS

Cette longue liste de troubles liés à la Chloroquine et ses dérivés, ne doit pas induire en erreur et inciter à éviter l'usage de ce médicament. Nous tenons à insister :

- sur le fait que cette drogue est remarquablement active, non seulement comme anti-malarique, mais encore dans les collagénoses et les polyarthrites chroniques évolutives, affections dont la gravité est telle que le thérapeute a le droit pour ne pas dire le devoir d'accepter certains risques. Ceci d'autant plus que les autres thérapeutiques actives de cette affection : corticothérapie en particulier, sont loin d'être des médicaments parfaitement inoffensifs, eux aussi.
- sur le fait que dans l'immense majorité des cas, il ne s'agit que d'incidents qui souvent n'empêchent pas de poursuivre la thérapeutique et que dans le traitement du paludisme, il n'y a jamais d'accidents graves (intoxications et accidents locaux exceptés).
- sur le fait que le seul accident grave, la rétinopathie, est exceptionnel et ne se voit que dans les traitements très prolongés et à fortes doses, mais que sa haute gravité doit inciter à surveiller tout spécialement les malades soumis à un tel traitement.

F. PREVENTION ET TRAITEMENT

L'importance de l'atteinte de l'état général chez l'enfant nécessite un traitement actif. Cependant, il faut éviter de provoquer des chocs ; aussi faut-il respecter un certain nombre de règles thérapeutiques que nous nous faisons un devoir de rappeler :

- 1°) Eviter le plus possible l'administration de ces médicaments par la voie parentérale. L'action trop brutale des médicaments absorbés par cette voie peut être cause de collapsus graves, et l'enfant, par ailleurs, est beaucoup plus sensible que l'adulte à l'action toxique de certains produits.
- 2°) Choisir le médicament de base qui doit être, par exemple, la chloroquine ; ne pas perdre de vue qu'il y a surtout des susceptibilités individuelles et qu'il faut chercher l'antimalarique convenant le mieux.
- 3°) En cas d'intolérance gastrique, on peut être amené d'une part, à envisager l'emploi de ces médicaments sous certaines formes particulières (Sirop), ou par d'autres voies, la voie rectale, si l'enfant n'a pas de diarrhée. Pour la Chloroquine, les doses par cette voie sont le double de celles indiquées par voie orale. D'autre part, on peut adjoindre des pansements gastriques (Bismuth, Kaolin, alumine) ou, mieux encore, des anti-émétiques (nautamine, belladone) par voie rectale si les malades vomissent.
- 4°) Dans certains cas où l'on est obligé d'agir rapidement (accès pernicieux), et à titre exceptionnel, on pourra avoir recours à la voie parentérale, en injectant soit des sels de chloroquine, à des doses moitié moindres de celles administrées par voie orale, en solution très diluée, sous forme de perfusion lente ou en intramusculaire.
- 5°) Eviter les surdosages grâce à une posologie correctement adaptée à l'âge, le poids, surtout au début du traitement. Cette mesure permet d'assurer sa continuité, qui, autrement, peut être compromise. Nous en avons rappelé les difficultés, sans oublier cependant que les risques de surdosage sont plus fréquents et plus graves chez l'enfant que chez l'adulte.

- 6°) Eviter les médications multiples, mises à part, bien entendu, le cas de médications complémentaires nécessaires pour pallier certains effets de la médication principale. L'association de deux médicaments qui potentialisent leurs effets peut expliquer l'accident thérapeutique alors que pris séparément, ils eussent été tolérés sans incidents.
- 7°) Limiter la durée des traitements au minimum indispensable pour éviter les risques d'accumulation, responsables d'accidents tardifs.
- 8°) Surveiller la tolérance de la thérapeutique et savoir dépister les premiers signes avant-coureurs d'accidents plus graves, afin de prendre à temps les dispositions nécessaires.
- 9°) Pour atténuer les paralysies accomodatives transitoires, associer systématiquement à la chloroquine, de petites doses de Cortisone ou de Pyridoxine (CH. GRUPPER).
- 10°) Quelques précautions (édictees par LAVERGNE et DECOURT) pour les premiers antipaludiques, permettent de passer le cap difficile des incidents du début du traitement :
 - Eviter d'absorber la chloroquine à jeun, et toujours au cours d'un repas comportant un aliment hydrocarboné (purée de pommes de terre, riz, semoule).
 Le rythme d'administration contribue aussi à faciliter la tolérance, La dose quotidienne sera fractionnée le plus possible.
 - Dans le cas particulier des manifestations cutanées, en présence de réactions que nous avons signalées, c'est aux corticoïdes de synthèse qu'il faut s'adresser.

La prophylaxie des accidents des antipaludéens de synthèse, comme celle des accidents thérapeutiques en général, nécessite un grand effort d'information. Le médecin doit être averti des effets secondaires du médicament qu'il a prescrit. L'information de ce dernier doit se doubler de celle des parents.

Lorsque les incidents ou accidents sont apparus, le premier geste doit être la diminution temporaire ou définitive des doses administrées (en cas de troubles bénins) ou la suppression immédiate et définitive en cas d'accidents sévères. On pourra y adjoindre la prescription de doses plus ou moins fortes de Vitamine B₆, B₁ ou de Complexe B sans qu'existe pour le moment une preuve formelle d'activité de cette thérapeutique.

4. - CONCLUSIONS

Les Antipaludéens de Synthèse sont de prescription courante dans les pays à endémie palustre. Leur application s'est étendue à plusieurs autres maladies en dermatologie, en rhumatologie et dans les collagénoses. Si on veut que leur prescription soit à la fois efficace et dépourvue de dangers, une parfaite connaissance de la posologie et de la tolérance du malade est nécessaire.

Leur emploi offre un nombre sans cesse croissant d'effets dits "secondaires" qui ne sont pas toujours bien connus et peuvent surprendre lorsqu'ils surviennent. Ces incidents sont liés à leurs indications thérapeutiques et au groupe auquel ils appartiennent. Les médicaments antipaludiques comprennent :

- d'une part, la Quinine nettement moins utilisée depuis la deuxième guerre mondiale ;
- d'autre part, les produits de synthèse appartenant à différentes séries chimiques et se distinguant par leurs modalités schizonticides et gaméticides dans le paludisme.

La marge entre la dose toxique et la dose active est faible pour les Gaméticides. Leur emploi est délicat. Certaines personnes sont plus particulièrement sensibles à ces produits et il s'agit le plus souvent d'individus appartenant à des races de couleur.

Pour les Schizonticides, l'Atébrine est surtout toxique pour le système nerveux ; on reproche à la Paludrine des incidents rénaux et l'apparition d'une chimio-résistance des hématozoaires pour les *Pl. falciparum* et *vivax*. La plus employée est la Chloroquine dont l'action est reconnue efficace en dehors du paludisme, dans les collagénoses et la Polyarthrite chronique évolutive.

C'est surtout dans ces indications récentes que se rencontrent

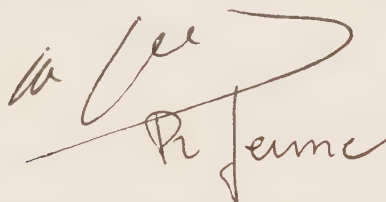
l'immense majorité des incidents qui souvent n'empêchent pas de poursuivre la thérapeutique. Dans le traitement du paludisme, il n'y a jamais d'accidents graves (intoxications et accidents locaux exceptés).

Le seul accident grave, la Rétinopathie, est exceptionnel et ne se voit que dans le traitement très prolongé et à fortes doses, mais sa haute gravité doit inciter à surveiller tout particulièrement les malades soumis à un tel traitement.

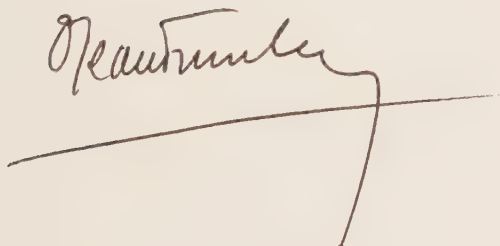
Les incidents atteignent surtout le tube digestif, la peau et les phanères.

La prophylaxie réside dans une bonne adaptation posologique et une surveillance stricte du malade. Le seul traitement est l'arrêt de la médication.

Le Président de la Thèse :



VU, le Doyen :



VU et Permis d'Imprimer
LYON, le 1 Juin 1964

Le Recteur, Président du
Conseil de l'Université,



QUATRIEME PARTIE

IV. BIBLIOGRAPHIE

V. TABLE DES MATIERES

IV. BIBLIOGRAPHIE

1. ALVING A.S., EICHELBERGER L., JONES R., WHORTON C.M., CRAIZE B. and PULLMAN T.N. : Study on chronic toxicity of chloroquin.
J. Clin. Invest. 27 : 60-65, May 1948.
2. ALVING A.S. et coll. : Insuffisance de glucose-6-deshydrogénase ; quelques complications biologiques. Rapport au VIIème Congrès International d'Hématologie, Tokyo, 1960.
In Trans. Ass. Pysiciens, 1960, 73, 80-92.
3. ARDEN G.B., FRIEDMANN A. et KOLB H. : Rétinopathie par la Chloroquine.
Lancet, 2 juin 1962, n°7240, p. 1164-1165.
4. BALL : L'enfant et son Médecin, Paris, 1914.
5. BAGNALL A.W. : The value of chloroquine en rheumatoid Disease : A four year study of continous.
Therapy, Canad. Méd. Ass. J. 77 : 182, Aug. 1, 1957.
6. BERNHEIM M. : Les intoxications accidentelles et thérapeutiques chez l'enfant.
Pédiatrie 1959, 14, 787.
7. BERNHEIM, FRANCOIS R., BETHENOD et MATTA K. : Les intoxications accidentelles et thérapeutiques chez l'enfant.
Presse Médicale, 1959, 67, 1525.
8. BERNHEIM, ROCHE, BETHENOD M. : Accidents thérapeutiques en Médecine Infantile.
Ann. Méd. Lég. 1959, 38, 163.
Rev. Lyon. Méd. 1959, 8, 609.
9. BEUTLER E., DERN R. et ALVING S.A. : L'effet hémolytique de la Primaquine III - Une étude des érythrocytes sensibles à la Primaquine.
J. Lab. Clin. Méd., Août 1954, 44 n°2, 177-184.

10. BEUTLER E., DERN J. et ALVING S.A. : L'effet hémolytique de la Primaquine IV.
Rapport de l'âge des cellules et l'hémolyse.
J. Lab. Clin. Sept. 1954, 44 n°3, 439-442.
11. BREWER GEORGES J., ALVING R., TARLOW M.D. and ALF S. : Méthaemoglobin réduction test. A new simple, in vitro test for indentifying Primaquine-sensitivity.
Bull. Org. Mond. Santé, 1960, 22, 633-640.
12. BRUCE-CHWATT L.J. : Chloroquine for malaria in Africa Infants and children in Southern Nigeria.
Ann. Trop. Mal. Parasit., 1952, 46, 173.
13. BRUCE-CHWATT L.J. et GIBSON F.D. : Traitement du paludisme par la chloroquine administrée par la voie rectale chez l'enfant.
Brit. Méd. J. N°5.126 d'Août 1958, pp. 894-896.
14. CALKINS L.L. : Les modifications de l'épithélium cornéen durant le traitement par la chloroquine.
Archiv. of Opht., Décembre 1958, 60, N°6, 981-988.
15. CANET J. : Bull. Soc. Path. Exot. 1949, 42,5-6, 278.
16. CANET J. : Traitement du paludisme infantile parmi les collectivités ouvrières de l'Indochine.
XIIème Congrès des Pédiatres de langue française, Alger 7,8,9, mai 1951.
17. CANN H.M. et VERHULST H.L. : Fatal acute chloroquine poisoning in children.
J. Péd., 1961, 27, 95.
18. CARAYON, BLANC & CARRON : 21 accidents nerveux par injections intra-fessièrès d'antipaludiques. Indications de la neurolyse du Nerf sciatique.
Bull. Soc. Méd. Afrique Noire de langue française 1960 T. 5-2.
19. CARRON R., FRANCOIS R., RIEDWIG Mme, SALBAGM : Statistiques des cas d'intoxications traitées en 10 ans dans les services de Pédiatrie des Hôpitaux de Lyon.
Rev. Lyon Méd. 1962, 11, 91.

20. CHAPTAL J., JEAN R., BONNET H. et AGHAI Mle. : Troubles de la pigmentation des cheveux au cours du traitement par la Nivaquine d'une dermatomyosite.
Montpellier Médical, Tome LX. N°1 juillet-août 1961, p. 17.
21. CHASSAGNE P. et LESTRADET H. : Les accidents de la Chimiothérapie.
XIXème Congrès de l'Association des Pédiatres de Langue Française. Paris, 18, 19, 20 juin 1963, pp. 417-423.
22. CHASSAGNE P. et JANET G. : Influence sur le foetus de certains traitements appliqués à la femme enceinte.
Semaine des Hôp. Annales de Pédiatrie N°VIII, Septembre 1961.
23. CHOREMIS M. & SPILIOPOULOS : Sur des manifestations paralytiques particulières après usage d'un médicament synthétique contre la malaria.
An. Paed. V. 154, N°3-4, 194-199.
24. COLOMB D. & FAYOLLE : Essai de la Nivaquine en dermatologie en dehors du lupus érythémateux.
Soc. Derm. Syp. Lyon, séance du 2 décembre 1955, in bull. 1956.
25. DALL J. L. C. & KEANE J. A. : Troubles pigmentaires dûs à la chloroquine.
Brit. Méd. J. 30 mai 1959, N°5134, 1387-1389.
26. DEBRE, AUZEPY, MOZZICONACCI et ALLOITEAU : Deux cas d'intoxication par la Quinacrine.
Archiv. Franç. de Pédiatrie, 1950, 7, 64.
27. DECOURT PH. : Bul. Soc. Thérap. 9-12-36.
28. DE MURO : Riv. di Malariologica (Sez 1) 1935, 14, 4, 325.
29. DUSCHESNAY GUY : La chloroquine, effets secondaires, intoxication aiguë.
Le guide du praticien 1961, 5.
Le risque thérapeutique, Prév. et traitement des accidents : Accidents provoqués par les Antipaludéens de synthèse... par la quinine, pp. 314-321.
30. DURAND, SCHNEIDER et DUPOUX : Bull. Soc. Path. Exot. 1949, 42, 11-12-549.

31. ECKHARDT : Arch. fr. Schiff's u. trop. hyg. 1932, 36, 10, 521.
32. EINHORN & TOMLINSON : Estivo-automnal (Pl. falciparum).
Am. J. Dis. Children, 1946, 72, 2 137.
33. ECKSTEIN : Ann. Paediatrici, 1942, 158, 2-3, 65.
34. ECKSTEIN : Malaria in Kindesalter, 1946, Karges, Bâle.
35. GOLDMAN L. & PRISTON R.H. : Réactions to chloroquin observed during the treatment of various-Dermatologic disorders, Amer. J. trop. Méd. 6 : 654 (juillet 1957).
36. GUPTA DAS : Ind. Méd. Gaz., 1932, 67, 6, 330.
37. GRUPPER CH. : Incidents et accidents des antipaludéens de synthèse incolores dans le traitement du lupus érythémateux.
Presse Méd., 63, 104, 1955.
38. GRACIANSKY (de), GRUPPER CH., BREGEAT P. et JUGE P. : Un cas du rétinopathie nivaquino-tabagique chez une malade atteinte de lupus érythémateux subaigu.
Soc. Fr. de Derm. et Syph., 10, 3, 1960.
La Presse Méd., 1960, 68, 24, p. 934.
39. HARRIS F.C. : Overdosage of chloroquine.
Brit. Méd. J., 1957, 2, 943.
40. HELWIG H. - NIL NOCERE : Surdosage prolongé de chloroquine. Effets recherchés et défavorables.
Münch Méd. Wachr. 1962, 26, pp. 1225-1227.
41. HENKIND P., ROTHFIELD N.F. : Ocular abnormalities in patients treated with synthetic antimalaria drugs.
The New Eng. J. Méd. 1963, 269, 9 pp. 443-439.
Arthritis a rheum. déc. 1962, 5 N°6, pp. 647-648.
42. HOBBS H.E. et CANAN C.D. : The ocular complications of chloroquine.
Lancet, 1, 1207, juin 1958.
43. HOBBS H.E., EADIE S.P. and SOMMERVILLE F. : Lésions oculaires après traitement par Chloroquine.
Brit. J. Opht. 1961, 45-284.

44. HOBBS H.E., SUSBY A. et FREEDMAN A. : Retinopat'y folowing chloroquin therapy.
Lancet, 2, 478, 3 Octobre 1959.
45. JAMBON M., BRUNEL D., PHILIPOT M., MION CH. : Accidents oto-neuro-ophtalmologiques des antipaludéens de synthèse.
Soc. Sci. Méd. Biol. (Montpellier), séance du 16 3-1962.
Montpellier Médical Tome LXII - N°2 Septembre-Octobre 1962.
46. JANSSEN L.M.A.A. : Rétinopathie après traitement par la Nivaquine
Ophtalmologica, 1962, 144, N°6, pp. 438-444.
47. : Kératopathies des Antipaludéens de synthèse.
Bull. de la soc. fr. de dermatologie et de syp. 1960, 67, 937-941.
48. KIKUTH : Riv. di malariologia, 1932, 11, 2, 157.
49. KLINGMULLER G. : Pigmentation sombre après Atébrine et Amodiaquine.
Der Hautarzt, 1963, 8.
50. LACAPERE J., DELAVILLE G. et BONHOMME FR. : Etude sur l'emploi et le mode d'action des antipaludéens de synthèse. Répartition des amino-quinoléines dans différents tissus.
Rev. du rhumatisme et des maladies Ostéo-articulaires, Paris 1962, 29, N°5, Mai pp. 252-257.
51. LAVIER G. et SCHNEIDER J. : Le traitement du paludisme chez l'enfant.
XIIIè Congrès des pédiatres de langue française. Alger 7-9 Mai 51.
52. LEGEAIS G., PIOTROWSKI J., SABATINI R. : Effets thérapeutiques de la chloroquine chez l'enfant.
Algérie Médical, 1961, 65, 657.
53. MARSDEN G. : Porphyria during chloroquine therapy.
Brit. J. Derm. 71 : 219, Juin 1959.
54. MAYER W. : Rétinopathie après Chloroquine.
Am. J. Opt. Mai 1962, 53, N°5, 769-774.
55. MONTAUBAN, STERCKX O., VAN LAER : Intoxication par absorption de Daraprim chez l'enfant.
Ann. de la Soc. Belge de Méd. Trop. Bruxelles, 1956, 36, N°6, 31 Décembre pp. 905-910.

56. MULLER M., MULLER P. et BOUCQ : Discussion de la communication de MM. Collivier et coll.
Ann. Méd. Lég. et Crim. 1958, 35, 5, - p. 307.
57. NEIMANN et coll. : Toxoplasmose acquise de l'enfant.
Concours Médical du 13 Mai 1961. PP. 2699-2704.
58. NICHELE G. et CONSTANZI C. : Intossicazioni di scridinici (atébrin) nei bambini.
Archiv. Ital. Péd. 1950, 14, 221.
59. NOCHT et MAYER MARTIN : Die Malaria, Berlin, 1936.
60. OKUN E., GOURAS P., BERNTEIN H. et SALIMANN L. (von) : Rétinopathie de la chloroquine. Rapport de 8 cas avec ERG et résultats de l'adaptation à l'obscurité.
Arc. of Opht. janvier 1963, 69, N°1, 59-71.
61. OLLIVIER R., HELVANDJAN F., et QUICKE J. : Intoxication-suicide par la Nivaquine.
Soc. Méd. Lég. et Crim. de France 14-4-58.
Soc. Méd. Lég. et Crim. 1958, 38, 5, pp. 306-307.
62. OLLIVIER H. et QUICKE J. : A propos d'une observation d'empoisonnement suraigu par la Nivaquine.
Ann. Méd. Lég. 1962, 2 pp. 152-154.
63. ORGANISATION MONDIALE DE LA SANTE : Documents fondamentaux, 10ème Edit. Décembre 1959, Constitution de l'O.M.S.
64. ORMROD J.N. : Deux cas de lésions rétiniennees provoquées par la chloroquine.
Brit. J. Derm., 31 Mars 1962, n°5282, pp. 918-919.
65. PERRAULT M., CLAVEL B., LAPLANCHE CL. : Eléments de thérapeutique.
Editions médicales Flammarion, 1959.
66. PERRELMAN R. : Lupus érythémateux disséminé de l'enfant.
Concours Médical N°19 du 9-5-64.
67. PEETERS E.M.E. : Ann. oc. belge Méd. Trop. 1949, 29, 2, 225.

68. PILLE G., LABEGORRE J., LAMBOURG J. : Intoxication volontaire à la Nivaquine (chloroquine) à Dakar, Sénégal.
Méd. Trop. 1958, Vol. 18, N°2.
69. POINDEXTER H.A. : Etude de l'intérêt prophylactique de la Chloroquine chez l'enfant.
Journal Péd. de St-Louis, Tom. 38, N°2, Février 51, pp. 169-170.
70. RAGUET MADELEINE : La nivaquine dans le traitement du Paludisme.
Thèse, Paris 1948.
71. RAYBAUDA., ALLIEZ J. et GARROUSTE Mle E. : Syndrome confusio-onirique chez un enfant au cours d'une cure de quinacrine.
Comité médical des Bouches-du-Rhône : Séance du 2-1-1947.
72. : Rétinopathie à la chloroquine.
J.A.M.A. 8 Juin 1963, 184, N°10.
73. REVOL L. et KOLOPP P. : Syndrome d'excitation psycho-motrice à tendance hypo-maniaque provoqué par ingestion de doses thérapeutiques de quinacrine.
Lyon Méd., Févr. 1948, 179, N°9, 143-145.
74. RIOU, GOURRY, HUSSENET : Bull. Soc. Méd. Ouest Africain, 1934, 579 et Bull. Soc. Path. Exot. 1934, 27, 6, 579.
75. ROBOWSKA-MARCZYNSKA M. : Acute hépatitis due to intoxication with Atabrine.
Helvetica Paediatrica Acta Vol. 15, Fasc. 3, August 1960.
76. SARROUY et ARNAUD BATTANDIER R. : Quinacrine et polio-encéphalite.
Pédiatrie, 3, 1948.
77. SAUNDERS T.S., FITZPATRICK T.B., SEIJI M., BRUNET P. et ROSENBAUM E.E. : Baisse de la couleur des cheveux humains et de l'intensité du pigment des plumes de volatiles par le diphosphate de Chloroquine.
J. of Investig. Derm., Sept. 1959, 33, N°3, pp. 87-90.
78. SAUTET : Rev. Méd. et Hyg. trop., 1934, 26, 257.

79. SCHMIDT B. et MULLER-LIMMROTH W. : E.R.G. après administration de Chloroquine.
Acta Opht. 1962, suppl. 70, pp. 245-251.
80. SCHMIDT B., MULLER-LIMMROTH W., HEINMULLER G., BOKE W. et BAUMER A. : Modifications de l'électrorétinogramme chez l'homme au cours d'un traitement prolongé par la Résochine.
Kli. Wschr., 1 février 1961, 39, N°3, 132-137.
81. SHARVILL D..F, Bleaching of hair by chloroquin.
Brit. M. J. 1, 1035, 1950.
82. SCHNEIDER J. : Traitement du paludisme.
Les maladies tropicales dans la pratique médicale courante, 1962.
83. SCHNEIDER J. et MECHALI D. : Traitement curatif du paludisme.
Bull. Soc. Path. Exot. 1948, pp. 277-279.
84. SICAULT : Maroc Médical 1934, 410.
85. SICAULT : Bull. Soc. Path. Exot. 1934, 27, 6, 544.
86. SICAULT et DECOURT : Bull. Soc. Path. Exot. 1934, 27, 146.
87. SOHIER R. : Prof. d'Hyg. et Action Sociale, Fac. Médecine Lyon :
Traitement du paludisme par la Nivaquine. Observation à l'hôp.
Desgenettes à Lyon.
Soc. Path. Exot., Séance du 11 Avril 1948.
88. SPECIA : Nivaquine.
Information médicale, 1.962.
89. STEVANOVIC DANILO : Discoloration of the hair due to Resochin.
Dermatologica 118, 1959, pp. 15-18.
90. THIODET et FABREGHOULE : Hématurie au cours d'accès palustres traitée par la chloriguane (paludrine).
Soc. Méd. des Hôp. de Paris 25, 1949, 1082.
91. VALETTE G. : Les Antipaludiques.
Précis de Pharmacodynamie, 1959.

92. VAUCÉL MARCEL : Médecine Tropicale, T.1.
93. VIGNON G. et DURANT J. : Les Anti-malariques de synthèse dans le traitement de la Polyarthrite chronique rhumatismale.
Rev. Lyon de Méd. Tome XII, N° spécial des journées Méd. Lyon, 1963.
94. WALTER C.J. : Rétinopathie après traitement par la Chloroquine.
Méd. J. Australia, 20 mai 1961, 48, N°20, 741-742.
95. WILLEMIN-CLOG L. (Clermont-Ferrand) : Séquelles neurologiques définitives consécutives à une intoxication par des médicaments antipaludiques de synthèse.
XII Congrès des Pédiatres de langue française, Alger, 7-9 Mai 1951.
96. WILSON W. : Rétinopathie au cours d'un traitement par la chloroquine (1 cas).
Brit. J. Opht. Nov. 1961, 45, N°11, pp. 756-758.
97. YOUNG M.D. : Résistance du plasmodium falciparum à l'Amodiaquine et à l'Hydrocycloquine.
Am. J. Trop. Sept. 1961, 10, N°5, 689-693.
98. ZELLER R.W. et DEERNIG D. : Corneal complication of chloroquin (Aralen) phosphate therapy.
J.A.M.A., 168, 1163, 27 Décembre 1958.
99. BRUCE-CHWATT L.J. : Antimalarial drugs in West Africa with particular reference to proguanil. Results of survey in Nigéria.
Brit. Méd. J. 1950.
100. AUTEURS CITES PAR DUSCHESNAY GUY : Graize, J.J. MEYER de Schmidt, Laugier, G. Lewis, Burckhardt, Fauvert.

TABLE DES MATIERES

Avant-Propos.....	15
Introduction	16
Historique.....	18
Différents types, mode d'action, applications thérapeutiques.....	19
Gaméticides, Pamaquine (Praequine-Plasmoquine), Rhodoquine....	19
Schizonticides	20
Mépacrine (Atébrine - Quinacrine).....	21
Proguanide (Chloroquine - Paludrine).....	23
Pyriméthamine (Daraprim - Malocide)	24
Oxychloroquine (Camoquine - Flavoquine).....	24
Nivaquine B (Chloroquine - Resochin).....	24
Les Accidents.....	33
Conditions générales d'apparition des accidents dûs aux Antipaludéens de synthèse.....	33
Les accidents liés aux Gaméticides.....	35
Les accidents liés aux Schizonticides	39
Accidents et incidents liés à la Mépacrine	39
Accidents et incidents dûs à la Proguanide.....	41
Intoxications par absorption de Daraprim.....	43
Accidents et incidents liés à la Flavoquine.....	45
Accidents et incidents de la Chloroquine	45
Conclusions	73
Bibliographie	76

H. M. OFFSET

199, Avenue Roger Salengro
Vaulx-en-Velin

